PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

TRAVATAN 40 mikrograma/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml otopine sadrži 40 mikrograma travoprosta.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Svaki ml otopine sadrži 10 mikrograma polikvaternija-1 (POLYQUAD), 7,5 mg propilenglikola, 2 mg polioksietilen hidrogeniranog ricinusovog ulja 40 (HCO-40) (vidjeti dio 4.4.)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina. (kapi za oko)

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Snižavanje povišenog intraokularnog tlaka u odraslih bolesnika s očnom hipertenzijom ili glaukomom otvorenog kuta (vidjeti dio 5.1).

Snižavanje povišenog intraokularnog tlaka u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 mjeseca do <18 godina s očnom hipertenzijom ili pedijatrijskim glaukomom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena u odraslih, uključujući stariju populaciju
Doza je jedna kap TRAVATANA jednom dnevno u konjunktivalnu vrećicu oboljelog(ih) oka(očiju). Optimalan učinak postiže se ako se doza primjenjuje uvečer.

Nakon primjene se preporučuje nazolakrimalna okluzija ili lagano zatvaranje vjeđe. Ovo može smanjiti sistemsku apsorpciju lijeka koji se primjenjuje u oko, a rezultat je smanjenje sistemskih nuspojava.

Ako se primjenjuje više od jednog oftalmološkog lijeka za topikalnu primjenu, lijekovi se moraju primijeniti s najmanje 5 minuta razmaka (vidjeti dio 4.5).

Ako se preskoči jedna doza, liječenje se mora nastaviti sa sljedećom dozom kako je planirano. Doza ne smije biti veća od jedne kapi dnevno u oboljelo(e) oko(oči).

Kada se drugi oftalmološki lijek za liječenje glaukoma zamjenjuje s TRAVATANOM, potrebno je prekinuti primjenu drugog lijeka, a TRAVATAN treba početi primjenjivati slijedećeg dana.

Oštećenje jetre i bubrega
TRAVATAN je ispitivan u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije jetre kao i u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrega (najniži klirens kreatinina 14 ml/min). Nije potrebna prilagodba doze u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
TRAVATAN se može koristiti u pedijatrijskih bolesnika od 2 mjeseca do <18 godina u istim dozama kao i u odraslih. Ipak, podaci o dobnoj skupini od 2 mjeseca do <3 godine (9 bolesnika) su ograničeni (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost i djelotvornost TRAVATANA u djece u dobi ispod 2 mjeseca nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za okularnu primjenu.

Za bolesnike koji nose kontaktne leće, vidjeti dio 4.4.

Bolesnik treba ukloniti zaštitni omot neposredno prije prve primjene. Radi prevencije kontaminacije vrha kapaljke i otopine mora se paziti da se ne dotakne vjeđe, okolna područja ili druge površine vrhom kapaljke bočice.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Promjena boje oka

TRAVATAN može postupno promijeniti boju oka povećanjem broja melanosoma (pigmentnih granula) u melanocitima. Prije početka liječenja mora se upozoriti bolesnika na mogućnost ove trajne promjene boje oka. Unilateralno liječenje može dovesti do trajne heterokromije. Dugoročno djelovanje na melanocite ili bilo koja posljedica u svezi s tim trenutno nije poznata. Promjena boje šarenice nastaje polako i može se razvijati neprimjetno kroz više mjeseci ili godina. Promjena boje oka uglavnom se opaža kod bolesnika s mješovito obojenim šarenicama, npr. plavo-smeđe, sivo-smeđe, žuto-smeđe i zeleno-smeđe te također i kod bolesnika sa smeđim očima. Tipično je da se smeđa pigmentacija oko zjenice širi koncentrično prema periferiji zahvaćenog oka, ali cijela šarenica ili njezini dijelovi mogu postati više smeđi. Nakon prestanka terapije nije zapaženo daljnje povećanje smeđeg pigmenta šarenice.

Periorbitalne promjene i promjene na vjeđama

Kontrolirana klinička ispitivanja ukazuju na periorbitalno tamnjenje i/ili tamnjenje kože vjeđa kod 0,4% bolesnika, povezano s primjenom TRAVATANA. Periorbitalne promjene i promjene na vjeđama, uključujući produbljivanje sulkusa vjeđa, zabilježene su s analozima prostanglandina.

TRAVATAN može postupno mijenjati trepavice oka(očiju) koje(a) se liječi(e); ove su promjene opažene kod oko polovice bolesnika u kliničkim ispitivanjima i obuhvaćaju: povećanje duljine, debljine, pigmentacije i/ili broja trepavica. Mehanizam promjena na trepavicama i dugoročne posljedice trenutno nisu poznate.

U ispitivanjima s majmunima pokazano je da TRAVATAN uzrokuje lagano povećanje palpebralne fisure. Međutim, ovaj učinak nije primijećen za vrijeme kliničkih ispitivanja te se smatra da je specifičan za vrstu.

Nema iskustva s TRAVATANOM kod upalnih stanja oka. Isto se odnosi na neovaskularni glaukom, glaukom zatvorenog kuta, uskog kuta ili kongenitalni glaukom. Postoji samo ograničeno iskustvo u tiroidnoj bolesti oka, u glaukomu otvorenog kuta pseudofakičnih bolesnika i kod pigmentnog ili pseudoeksfolijativnog glaukoma. TRAVATAN se stoga mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s aktivnom intraokularnom upalom.

Afakični bolesnici

Makularni edem makule je zabilježen tijekom liječenja s analozima prostangladina $F_{2\alpha}$. Preporučuje se oprez kod primjene TRAVATANA u afakičnih bolesnika, pseudoafakičnih bolesnika s rupturom stražnje kapsule leće ili leća u prednjoj očnoj sobici ili kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za cistoidni makularni edem.

Iritis/uveitis

U bolesnika s poznatim predisponirajućim rizičnim faktorima za iritis/uveitis TRAVATAN se mora koristiti s oprezom.

Kontakt s kožom

Dodir TRAVATANA s kožom se mora izbjegavati, budući da je kod kunića opažena transdermalna apsorpcija travoprosta.

Prostaglandini i analozi prostaglandina su biološki aktivni materijali koji se mogu apsorbirati kroz kožu. Žene koje su trudne ili pokušavaju zatrudniti moraju obratiti pozornost na potrebne mjere opreza kako bi spriječile direktno izlaganje sadržaju bočice. U malo vjerojatnom slučaju dodira sa značajnom količinom sadržaja bočice, potrebno je odmah i temeljito oprati mjesto izlaganja.

Kontaktne leće

Bolesnici se moraju uputiti da skinu kontaktne leće prije primjene TRAVATANA te da nakon ukapavanja pričekaju 15 minuta prije ponovnog stavljanja kontaktnih leća.

Pomoćne tvari

TRAVATAN sadrži propilenglikol koji može uzrokovati iritaciju kože.
TRAVATAN sadrži polioksietilen hidrogenirano ricinusovo ulje 40 koje može uzrokovati reakcije kože.

Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene u dobnoj skupini od 2 mjeseca do <3 godine (9 bolesnika) su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Nema podataka za djecu u dobi ispod 2 mjeseca.

U djece <3 godine starosti koja većinom boluju od primarnog kongenitalnog glaukoma, kirurški zahvat (npr. trabekulotomija/goniotomija) ostaje prva linija liječenja.

Nema podataka o sigurnosti dugotrajne primjene u pedijatrijskoj populaciji.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivnog potencijala/kontracepcija

TRAVATAN ne smiju koristiti žene reproduktivne dobi/potencijala, osim ako nisu poduzete adekvatne mjere kontracepcije (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Travoprost ima štetne farmakološke učinke na trudnoću i/ili fetus/novorođenče. TRAVATAN se ne smije primijeniti u trudnoći, osim ako je to očito neophodno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se travoprost iz kapi za oko u majčino mlijeko u ljudi. Studije na životinjama su pokazale lučenje travoprosta i metabolita u majčino mlijeko. Primjena TRAVATAN kapi kod dojilja nije preporučena.

Plodnost

Nema podataka o učinku TRAVATANA na plodnost kod čovjeka. Studije na životinjama pokazale su da nema učinka na plodnost kod primjene travoprosta u dozama većim od 250 puta od maksimalno preporučene doze za primjenu u oko kod ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

TRAVATAN ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, ipak kao i kod drugih kapi za oko, prolazno zamućenje vida ili druge smetnje vida mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako dođe do zamućenja vida kod ukapavanja, bolesnik mora pričekati dok mu se ne razbistri vid prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima s TRAVATANOM najčešće zabilježene nuspojave bile su okularna hiperemija i hiperpigmentacija irisa, a pojavile su se kod približno 20% odnosno 6% bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave razvrstane su prema slijedećoj konvenciji: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000) ili nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave su zabilježene u kliničkim ispitivanjima i praćenju TRAVATANA nakon stavljanja u promet.

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	preosjetljivost, sezonska alergija
Psihijatrijski poremećaji	Nepoznato	depresija, anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	glavobolja
	Rijetko	omaglica, ispad vidnog polja, disgeuzija
Poremećaji oka	Vrlo često	okularna hiperemija
	Često	hiperpigmentacija irisa, bol u oku, nelagoda u oku, suho oko, svrbež oka, iritacija oka
	Manje često	erozija rožnice, uveitis, iritis, upala prednje očne sobice, keratitis, punktiformni keratitis, fotofobija, iscjedak iz oka, blefaritis, eritem vjeđa, periorbitalni edem, svrbež vjeđa, smanjenje oštrine vida, zamagljen vid, pojačano suzenje, konjunktivitis, ektropion, katarakta, stvaranje krusti na rubu vjeđe, rast trepavica
	Rijetko	iridociklitis, očni herpes simplex, upala oka, fotopsija, ekcem vjeđa, konjunktivalni edem, pojava obojenih ili svjetlećih krugova oko izvora svjetlosti, konjunkitvalni folikuli, hipoestezija oka, trihijaza, meibomianitis, pigmentacija prednje očne sobice, midrijaza, astenopija, hiperpigmentacija trepavica, zadebljanje trepavica
	Nepoznato	makularni edem, produbljenje sulkusa kapka
Poremećaji uha i labirinta	Nepoznato	vertigo, tinitus
Srčani poremećaji	Manje često	palpitacije
	Rijetko	nepravilna srčana frekvencija, snižena srčana frekvencija
	Nepoznato	bol u prsištu, bradikardija, tahikardija, aritmija
Krvožilni poremećaji	Rijetko	sniženi dijastolički krvni tlak, povišeni sistolički krvni tlak, hipotenzija, hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često	kašalj, kongestija nosa, iritacija grla
	Rijetko	dispneja, astma, respiratorni poremećaj, orofaringealna bol, disfonija, alergijski rinitis, suhoća sluznice nosa
	Nepoznato	pogoršanje astme, epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	Rijetko	reaktivacija peptičkog ulkusa, gastrointestinalni poremećaj, konstipacija, suha usta
	Nepoznato	dijareja, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	hiperpigmentacija kože (periokularno), diskoloracija kože, abnormalna tekstura dlaka, hipertrihoza
	Rijeko	alergijski dermatitis, kontaktni dermatitis, eritem, osip, promjene boje dlaka, madaroza
	Nepoznato	svrbež, abnormalan rast dlaka
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetko	mišićnokoštana bol, artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato	dizurija, urinarna inkontinencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Rijetko	astenija
Pretrage	Nepoznato	povišenje vrijednosti prostata specifičnog antigena

Pedijatrijska populacija

U tromjesečnom ispitivanju faze 3 i sedmodnevnom ispitivanju farmakokinetike, koja su uključila 102 pedijatrijska bolesnika izložena TRAVATAN-u, vrste i karakteristike zabilježenih nuspojava bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika. Sigurnosni profili kratkotrajne primjene kod različiti pedijatrijskih podskupina bili su također slični (vidjeti dio 5.1). Najčešće zabilježene nuspojave u pedijatrijskoj populaciji bile su okularna hiperemija (16,9%) i rast trepavica (6,5%). U sličnom tromjesečnom ispitivanju u odraslih bolesnika, incidencija pojavljivanja tih događaja bila je 11,4% odnosno 0,0%.

Dodatne nuspojave zabilježene u pedijatrijskih bolesnika u tromjesečnom pedijatrijskom ispitivanju (n=77) u usporedbi sa sličnim ispitivanjem u odraslih (n=185) uključile su eritem vjeđa, keratitis, pojačano suzenje i fotofobiju, sve zabilježene kao pojedinačni događaji s incidencijom od 1,3% naspram 0,0% zabilježenim u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja. Topikalno predoziranje je malo vjerojatno i nije povezano s toksičnošću. Topikalno predozirani TRAVATAN može se ispirati iz oka (očiju) mlakom vodom. Pri sumnji na oralnu ingestiju liječenje je simptomatsko i suportivno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: oftalmici - antiglaukomski lijekovi i miotici - analozi prostaglandina, ATK oznaka: S01E E04

Mehanizam djelovanja

Travoprost, analog prostaglandina $F_{2\alpha}$, je visoko selektivni potpuni agonist koji ima visoki afinitet za FP receptor prostaglandina i snižava intraokularni tlak povećanjem otjecanja očne vodice putem trabekularne mreže i uveoskleralnih puteva. Sniženje intraokularnog tlaka kod čovjeka nastupa oko 2 sata nakon primjene, a maksimalni učinak se postiže nakon 12 sati. Značajno sniženje intraokularnog tlaka se održava najmanje 24 sata s primjenom jedne doze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima, kod bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili očnom hipertenzijom koji su liječeni TRAVATANOM (polikvaternij kao konzervans) doziranim jednom dnevno uvečer, pokazano je smanjenje intraokularnog tlaka od 8 do 9 mmHg (otprilike 33%) u odnosu na početni tlak od 24 do 26 mmHg. Tijekom kliničkih pokusa sakupljeni podaci o dodatnoj terapiji TRAVATANA s timololom 0,5% i ograničeni podaci s brimonidinom 0,2% pokazali su aditivni učinak TRAVATANA s ovim lijekovima za glaukom. Klinički podaci o dodatnoj terapiji s ostalim očnim hipotenzivnim lijekovima nisu dostupni.

Sekundarna farmakologija

Travoprost značajno povećava protok krvi kroz glavu optičkog živca u kunića nakon 7 dana topikalne primjene na oku (1,4 mikrograma, jednom dnevno).

TRAVATAN konzerviran s polikvaternij-1 inducira minimalnu toksičnost na očnoj površini u usporedbi s kapima za oko konzerviranim s benzalkonijevim kloridom, na kulturi ljudskih stanica rožnice i nakon topikalne primjene u oko kunića.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost TRAVATANA u pedijatrijskih bolesnika od 2 mjeseca do manje od 18 godina starosti dokazana je u dvostruko maskiranom kliničkom ispitivanju usporedbe travoprosta u odnosu na timolol, u trajanju od 12 tjedana u 152 bolesnika s dijagnozom okularne hipertenzije ili pedijatrijskog glaukoma. Bolesnici su primali travoprost 0,004% jedanput na dan ili timolol 0,5% (ili 0,25% za ispitanike mlađe od 3 godine) dvaput na dan. Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena intraokularnog tlaka (IOT) u odnosu na početnu vrijednost u 12. tjednu ispitivanja. Srednje vrijednosti sniženja IOT-a u skupinama koje su primale travoprost i timolol bile su slične (vidjeti tablicu 1).

U dobnim skupinama od 3 do <12 godina (n=36) i od 12 do <18 godina (n=26), srednja vrijednost sniženja IOT-a u 12. tjednu u skupini koja je primala travoprost bila je slična onoj u skupini koja je primala timolol. Srednja vrijednost sniženja IOT-a u 12. tjednu u dobnoj skupini od 2 mjeseca do <3 godine bila je 1,8 mmHg u skupini koja je primala travoprost i 7,3 mmHg u skupini koja je primala timolol. Sniženja IOT-a za ovu skupinu temeljena su na samo 6 bolesnika u skupini koja je primala timolol i 9 bolesnika u skupini koja je primala travoprost gdje 4 bolesnika u skupini koja je primala travoprost naspram 0 bolesnika u skupini koja je primala timolol nije imalo relevantne srednje vrijednosti sniženja IOT-a u 12.tjednu. Nema podataka za djecu ispod 2 mjeseca starosti.

Učinak na IOT zabilježen je nakon drugog tjedna liječenja te se konzistentno održavao kroz 12 tjedana ispitivanja, u svim dobnim skupinama.

Tablica 1 Usporedba srednje vrijednosti promjene IOT-a u odnosu na početnu vrijednost (mmHg) u 12. tjednu

Travoprost		Timolol			
N	Srednja vrijednost (SP)	N	Srednja vrijednost (SP)	Srednja vrijednostrazlike	(95% CI)
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1, 1,0)

SP = Standardna pogreška; CI = Interval pouzdanosti;
[a]Srednja vrijednost razlike je travoprost – timolol. Procjene su temeljene na srednjim vrijednostima po metodi najmanjih kvadrata, izvedene iz statističkog modela koji uzima u obzir korelaciju mjerenja IOT-a za pojedinog bolesnika, pri čemu su u model unesene primarna dijagnoza i početna vrijednost IOT-a.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Travoprost je esterski predlijek. Apsorbira se kroz rožnicu gdje se izopropilni ester hidrolizira u aktivnu slobodnu kiselinu. Studije na kunićima su pokazale vršnu koncentraciju od 20 ng/ml slobodnih kiselina u očnoj vodici 1 do 2 sata nakon topikalne primjene TRAVATANA. Koncentracija u očnoj vodici se smanjuje s poluvremenom od otprilike 1,5 sat.

Distribucija

Nakon topikalne okularne primjene TRAVATANA na zdravim dobrovoljcima opisana je niska sistemska izloženost aktivnoj slobodnoj kiselini. Zabilježena je vršna koncentracija aktivne slobodne kiseline u plazmi od 25 pg/ml ili manje 10-30 minuta nakon primjene doze. Nakon toga, razina u plazmi brzo pada ispod limita kvantitativnog testa od 10 pg/ml prije isteka jednog sata nakon primjene. Zahvaljujući niskoj koncentraciji u plazmi i brzoj eliminaciji nakon topikalnog doziranja, poluvrijeme eliminacije aktivne slobodne kiseline u čovjeka ne može se odrediti.

Biotransformacija

Metaboliziranje je glavni put eliminacije i travoprosta i aktivne slobodne kiseline. Sistemski metabolički putevi paralelni su s onima endogenih prostaglandina $F_{2\alpha}$, za koje je karakteristična redukcija 13-14 dvostruke veze te oksidacija 15-hidroksilnih i β-oksidacijskih grana gornjeg postraničnog lanca.

Eliminacija

Travoprost slobodna kiselina i njezini metaboliti većim dijelom se izlučuju putem bubrega. TRAVATAN je ispitivan u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije jetre i u bolesnika s blagim do teškim zatajenjem bubrežne funkcije (najniži klirens kreatinina 14 ml/min). Prilagodba doziranja u ovih bolesnika nije neophodna.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje farmakokinetike u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 mjeseca do <18 godina pokazalo je vrlo nisku izloženost travoprost slobodnoj kiselini u plazmi, s koncentracijama u rasponu od ispod 10 pg/ml granice kvantifikacije testa (BLQ) do 54,5 pg/ml. U 4 ranija ispitivanja sistemske farmakokinetike u odrasloj populaciji, koncentracija travoprost slobodne kiseline u plazmi bila je u rasponu od BLQ do 52,0 pg/ml. Dok je u svim ispitivanjima većina podataka o plazmi bila nemjerljiva, onemogućujući statističku usporedbu sistemske izloženosti kroz dobne skupine, ukupni trend pokazuje da je izloženost travoprost slobodnoj kiselini u plazmi nakon topikalne primjene TRAVATANA vrlo niska kroz sve dobne skupine koje su praćene.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U studijama očne toksičnosti u majmuna primjena travoprosta u dozi od 0,45 mikrograma, dvaput dnevno, pokazala je induciranje povećanja palpebralne fisure. Topikalna primjena travoprosta u oko kod majmuna pri koncentracijama do 0,012% u desno oko dvaput dnevno tijekom jedne godine, nije rezultirala sistemskom toksičnošću.

Provedene su studije reproduktivne toksičnosti u štakora, miševa i kunića sistemskim putem. Nalazi su ovisni o aktivnosti agonista FP receptora u uterusu i uključuju ranu smrtnost embrija, postimplantacijski gubitak i fetotoksičnost. Kod skotne ženke štakora sistemska primjena travoprosta u dozama većim od 200 puta od kliničke doze, tijekom razdoblja organogeneze, rezultirala je povećanom incidencijom malformacija. Niske razine radioaktivnosti izmjerene su u amnionskoj tekućini i tkivima fetusa skotnih ženki štakora kojima je davan ^{3}H-travoprost. Reproduktivne i razvojne studije su pokazale snažni učinak na gubitak fetusa s visokom stopom primijećenom u štakora i miševa (180 pg/ml odnosno 30 pg/ml plazme) kod izloženosti dozama 1,2 do 6 puta većim od kliničke izloženosti (do 25 pg/ml).

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Travoprost se smatra perzistentnom, bioakumulacijskom i toksičnom (PBT) tvari. Stoga, unatoč vrlo maloj količini travoprosta koju koriste bolesnici u kapima za oči, rizik za okoliš se ne može isključiti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polikvaternij-1
polioksietilen hidrogenirano ricinusovo ulje 40 (HCO-40)
boratna kiselina (E284)
manitol (E421)
natrijev klorid
propilenglikol (E1520)
natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina (za podešavanje pH)
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

Provedene su specifične *in vitro* studije s TRAVATANOM i drugim lijekovima koji sadrže tiomersal. Nije zamijećena precipitacija.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Zbrinuti 4 tjedna nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ovalna bočica od polipropilena ili polietilena niske gustoće volumena 4 ml, s nastavkom za kapanje od polipropilena ili polietilena niske gustoće i polipropilenskim zatvaračem s navojem, u omotu. Svaka bočica od 4 ml sadrži 2,5 ml otopine.

Kutije koje sadrže 1 ili 3 bočice.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Treba napomenuti da se travoprost smatra PBT tvari (vidjeti dio 5.3).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/199/001-004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. studenoga 2001
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. listopada 2006

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA JEDNU BOČICU OD 2,5 ml + KUTIJA ZA 3 BOČICE x 2,5 ml

1. NAZIV LIJEKA

TRAVATAN 40 mikrograma/ml kapi za oko, otopina
travoprost

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine sadrži 40 mikrograma travoprosta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Polikvaternij-1, polioksietilen hidrogenirano ricinusovo ulje 40 (HCO-40), boratna kiselina, manitol, natrijev klorid, propilenglikol, natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina (za podešavanje pH) i pročišćena voda.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kapi za oko, otopina

1 x bočica od 2,5 ml
3 x bočica od 2,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za oko

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Zbrinuti 4 tjedna nakon prvog otvaranja.
Otvoreno:
Otvoreno (1):
Otvoreno (2)
Otvoreno (3)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/199/001	1 x 2,5 ml - bočica od polipropilena
EU/1/01/199/002	3 x 2,5 ml - bočica od polipropilena
EU/1/01/199/003	1 x 2.5 ml - bočica od polietilena niske gustoće
EU/1/01/199/004	3 x 2.5 ml - bočica od polietilena niske gustoće

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16 PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Travatan

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NAJLJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

TRAVATAN 40 mikrograma/ml kapi za oko
travoprost
Za oko

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml

6 DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

OMOT

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

TRAVATAN 40 mikrograma/ml kapi za oko
travoprost
Za oko

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Zbrinuti 4 tjedna nakon prvog otvaranja

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

TRAVATAN 40 mikrograma/ml kapi za oko, otopina
travoprost

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je TRAVATAN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati TRAVATAN
3. Kako primjenjivati TRAVATAN
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati TRAVATAN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je TRAVATAN i za što se koristi

TRAVATAN **sadrži travoprost,** jedan od lijekova iz skupine pod nazivom **analozi prostaglandina**. Djeluje tako da snižava tlak u oku. Može se koristiti samostalno ili u kombinaciji s drugim kapima npr. beta-blokatorima, koji također snižavaju tlak.

TRAVATAN **se koristi za snižavanje povišenog očnog tlaka u odraslih, adolescenata i djece starije od 2 mjeseca.** Ovaj tlak može uzrokovati bolest koja se naziva **glaukom**.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati TRAVATAN

Nemojte primjenjivati TRAVATAN
- **ako ste alergični** na travoprost ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ukoliko se to odnosi na Vas potražite savjet svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza
- TRAVATAN **može povećati** dužinu, debljinu, boju i/ili broj **trepavica**. Zabilježene su i promjene na vjeđama uključujući neuobičajen rast dlaka ili u tkivima u području oko oka.
- TRAVATAN može **promijeniti boju šarenice** (obojeni dio oka). Ova promjena može biti trajna. Moguća je i promjena boje kože u poručuju oko oka.
- Ako ste imali **operaciju katarakte**, razgovarajte sa svojim liječnikom prije primjene TRAVATANA.
- Ako imate ili ste imali **upalu oka** (iritis ili uveitis), razgovarajte sa svojim liječnikom prije primjene TRAVATANA.
- **TRAVATAN** može, u rijetkim prilikama, uzrokovati **nedostatak zraka** ili **piskanje pri disanju** ili povećati simptome **astme**. Ako Vas brinu promjene u disanju tijekom primjene TRAVATANA odmah se posavjetujte sa svojim liječnikom.
- **Travoprost** se može **apsorbirati kroz kožu**. **Ako** lijek dođe u **dodir s kožom**, odmah ga treba **isprati.** Ovo je osobito važno kod trudnica ili žena koje pokušavaju zatrudniti.
- Ako nosite meke kontaktne leće, ne primjenjujte kapi dok su leće u oku. Nakon primjene kapi pričekajte 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća.

Djeca i adolescenti
TRAVATAN se može primijeniti kod djece od 2 mjeseca do <18 godina u istoj dozi kao i kod odraslih. Ne preporučuje se primjena TRAVATANA u djece ispod 2 mjeseca starosti.

Drugi lijekovi i TRAVATAN
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost
Ne koristite TRAVATAN ako ste trudni. Ako mislite da biste mogli biti trudni,odmah razgovarajte sa svojim liječnikom. Ako postoji mogućnost da zatrudnite, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju dok primjenjujete TRAVATAN.

Ne primjenjujte TRAVATAN ako dojite. TRAVATAN može prijeći u mlijeko.

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
Može se dogoditi da Vam se vid zamuti neko vrijeme neposredno nakon primjene TRAVATANA. Nemojte upravljati vozilima i strojevima sve dok se vid ne razbistri.

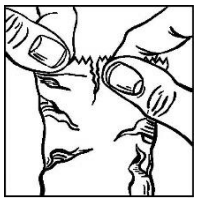
TRAVATAN sadrži **hidrogenirano ricinisuovo ulje** i **propilenglikol** koji mogu uzrokovati kožne reakcije i iritaciju.

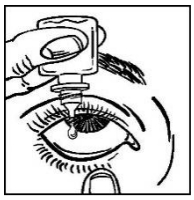
3. Kako primjenjivati TRAVATAN

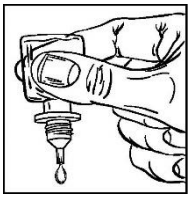
Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili liječnik Vašeg djeteta. Provjerite s liječnikom, liječnikom Vašeg djeteta ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je
Jedna kap u zahvaćeno oko ili oči, jedanput dnevno - navečer.
Kapajte TRAVATAN u oba oka samo ako Vas je tako uputio liječnik. Koristite lijek onoliko dugo koliko Vam je rekao Vaš liječnik ili liječnik Vašeg djeteta.

TRAVATAN kapi primjenjujte samo za ukapavanje u Vaše ili oko(či) Vašeg djeteta.


1


2


3


4

- Zaštitni omot (vrećicu) rastvorite neposredno prije prve primjene i izvadite bočicu (**slika 1**). Zapišite datum otvaranja na kutiji u predviđenom prostoru
- Operite ruke
- Odvrnite zatvarač
- Bočicu držite okrenutu vrhom prema dolje, između palca i prstiju
- Zabacite glavu ili glavu Vašeg djeteta nježno prema natrag. Donju vjeđu lagano povucite prema dolje s čistim prstom, dok ne nastane ‘džep’ između vjeđa i oka. Tu ukapajte kap (**slika 2**).
- Vrh bočice približite oku. Ako Vam pomaže, koristite ogledalo.
- **Izbjegavajte dodir kapaljke s okom ili vjeđom, okolnim područjima ili drugim površinama**. Može doći do kontaminacije kapi.
- Lagano stisnite bočicu tako da isteče po jedna kap lijeka TRAVATAN **(slika 3)**

- Nakon ukapavanja TRAVATANA, držite vjeđu zatvorenom, lagano pritisnite prstom kut oka, blizu nosa **(slika 4)** najmanje 1 minutu**.** Tako ćete spriječiti da TRAVATAN prijeđe u ostatak tijela.
- Ako primjenjujete kapljice u oba oka, ponovite ove korake na drugom oku.
- Dobro zatvorite zatvarač bočice nakon primjene.
- Koristite samo jednu bočicu prije otvaranja druge bočice. Nemojte otvarati vrećicu dok ne budete trebali koristiti bočicu.

Ako kap promaši oko, pokušajte ponovno.

Ako Vi ili Vaše dijete koristite druge pripravke za oko poput kapi ili masti za oko, pričekajte najmanje 5 minuta između primjene TRAVATANA i ostalih pripravaka za oko.

Ako Vi ili Vaše dijete primite više TRAVATANA nego što ste trebali
Isperite sav lijek toplom vodom. Ne ukapavajte dalje lijek sve dok ne dođe vrijeme za primjenu iduće uobičajene doze.

Ako ste zaboravili primijeniti TRAVATAN
Uzmite sljedeću dozu prema planu. **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nikad ne ukapavajte više od jedne kapi u zahvaćeno oko (oči) u jednom danu.

Ako prestanete primjenjivati TRAVATAN
Nemojte prestati primjenjivati TRAVATAN a da prvo niste pitali Vašeg liječnika ili liječnika Vašeg djeteta za savjet**,** tlak u Vašem oku ili oku Vašeg djeteta više neće biti pod nadzorom što može dovesti do gubitka vida.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku.

Okrenite stranicu

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obično možete nastaviti s primjenom kapi, osim ako nuspojava nije ozbiljna. Budete li zabrinuti, obratite se za savjet liječniku ili ljekarniku. Nemojte prekidati primjenu TRAVATANA bez prethodne konzultacije s Vašim liječnikom.

Slijedeće su nuspojave zabilježene s TRAVATANOM

Vrlo često: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

Nuspojave na oku: crvenilo oka

Često: mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba

Nuspojave na oku: promjena boje šarenice (obojenog dijela oka), bol u oku, nelagoda u oku, suho oko, svrbež oka, nadražaj oka.

Manje često nuspojave: mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba

Nuspojave na oku: poremećaj rožnice, upala oka, upala šarenice, upala u unutrašnjosti oka, upala površine oka s/bez oštećenja površine, osjetljivost na svjetlost, iscjedak iz oka, upala vjeđa, crvenilo vjeđa, oticanje područja oko oka, svrbež vjeđe, zamagljen vid, pojačano stvaranje suza, infekcija ili upala konjunktive (konjunktivitis), neuobičajeno okretanje donje vjeđe prema van, zamagljenje oka, stvaranje krusta na vjeđi, rast trepavica.

Opće nuspojave: pojačani simptomi alergije, glavobolja, nepravilni otkucaji srca, kašalj, začepljen nos, nadražaj grla, tamnjenje kože oko oka (očiju), tamnjenje kože, abnormalna tekstura dlaka, pojačan rast dlaka.

Rijetko: mogu se pojaviti u manje od 1 na 1000 osoba

Nuspojave na oku: percepcija treperećeg svjetla, ekcem vjeđa, abnormalno smještene trepavice koje rastu natrag prema oku, oticanje oka, oslabljeni vid, pojava obojenih ili svjetlećih krugova oko izvora svjetlosti, smanjeni osjet oka, upala žlijezda na vjeđama, pigmentacija u unutrašnjosti oka, povećanje veličine zjenice, zadebljanje trepavica, promjena u boji trepavica, umorne oči.

Opće nuspojave: virusna infekcija oka, omaglica, neugodan okus u ustima, nepravilna ili smanjena srčana frekvencija, kašalj, povišeni ili sniženi krvni tlak, nedostatak zraka, astma, nosna alergija ili upala, suhoća sluznice nosa, promjene glasa, nelagoda u probavnom sustavu ili vrijed, zatvor, suha usta, crvenilo ili svrbež kože, osip, promjena boje dlaka, gubitak trepavica, bol u zglobovima, mišićnokoštana bol, opća slabost.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Nuspojave na oku: upala stražnjeg dijela oka, izgled upalih očiju.

Opće nuspojave: depresija, tjeskoba, nesanica, osjećaj lažnih pokreta, zvonjava u ušima, bol u prsnom košu, abnormalan srčani ritam, ubrzan rad srca, pogoršanje astme, proljev, krvarenje iz nosa, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, svrbež, abnormalan rast dlaka, bolno ili nekontrolirano mokrenje, povišene vrijednosti tumorskih markera prostate.

Kod djece i adolescenata, najčešće zabilježene nuspojave sa TRAVATAN-om bile su crvenilo oka i rast trepavica. Obje nuspojave češće su zabilježene kod djece i adolescenata, nego kod odraslih.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati TRAVATAN

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

TRAVATAN se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Morate baciti bočicu 4 tjedna nakon prvog otvaranja da bi se spriječile infekcije i koristiti novu bočicu. Zapišite datum otvaranja na za to predviđeno mjesto na kutiji.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što TRAVATAN sadrži

- Djelatna tvar je travoprost 40 mikrograma/ml.
- Drugi sastojci su polikvaternij-1, polioksietilen hidrogenirano ricinusovo ulje 40, propilenglikol, natrijev klorid, boratna kiselina, manitol i pročišćena voda. Male količine kloridne kiseline ili natrijevog hidroksida dodane su za održavanje normalne razine kiselosti (pH vrijednosti).

Kako TRAVATAN izgleda i sadržaj pakiranja
TRAVATAN je tekućina (bistra, bezbojna otopina) dostupna u pakiranju koje sadrži plastičnu bočicu od 4 ml sa zatvaračem s navojem. Svaka bočica sadrži 2,5 ml travoprost kapi za oko i svaka je bočica pakirana u vrećicu.
Veličine pakiranja: 1 ili 3 bočice.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu