

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DuoTrav 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 40 Mikrogramm Travoprost und 5 mg Timolol (als Timololmaleat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält Polyquaternium-1 (POLYQUAD) 10 Mikrogramm, Propylenglycol 7,5 mg und Macrogolglycerolhydroxystearat 1 mg (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung (Augentropfen).

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DuoTrav ist indiziert zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei Erwachsenen einschließlich älteren Patienten

Die Dosierung von DuoTrav beträgt einmal täglich, morgens oder abends, 1 Tropfen in den Bindehautsack des/der betroffenen Auges(n). DuoTrav sollte immer zur gleichen Tageszeit angewendet werden.

Wenn eine Anwendung vergessen wurde, sollte die Behandlung wie vorgesehen mit der nächsten Anwendung fortgesetzt werden. Die Dosierung von einem Tropfen täglich in das/die betroffene(n) Auge(n) sollte nicht überschritten werden.

Besondere Patientengruppen

Anwendung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Zu DuoTrav oder Timolol 5 mg/ml Augentropfen sind keine Untersuchungen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion durchgeführt worden.

Travoprost ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion sowie bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion untersucht worden (Kreatinin-Clearance von 14 ml/min). Bei diesen Patienten ist keine Anpassung der Dosierung notwendig.

Für Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist üblicherweise keine Dosierungsanpassung von DuoTrav erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von DuoTrav bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Der Patient sollte die umhüllende Schutzfolie erst unmittelbar vor dem ersten Gebrauch entfernen. Um Kontaminationen von Tropferspitze und Lösung zu vermeiden, dürfen weder das Augenlid noch die Augenumgebung oder andere Oberflächen mit der Tropferspitze der Flasche in Berührung kommen.

Durch 2-minütiges Verschließen des Tränenkanals oder Schließen der Augenlider wird die systemische Aufnahme verringert. Dies kann zu verminderten systemischen Nebenwirkungen und erhöhter lokaler Wirksamkeit führen (siehe Abschnitt 4.4).

Wird mehr als ein topisches Ophthalmikum verabreicht, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinander liegen (siehe Abschnitt 4.5).

Wird die Behandlung von einem anderen topischen Antiglaukomatoseum auf DuoTrav umgestellt, sollte das vorherige Präparat abgesetzt und die Behandlung mit DuoTrav am folgenden Tag aufgenommen werden.

Patienten müssen angewiesen werden, weiche Kontaktlinsen vor der Anwendung von DuoTrav zu entfernen und diese frühestens 15 Minuten nach der Anwendung von DuoTrav wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen sonstige Betablocker.

Reaktive Atemwegserkrankungen einschließlich bronchialen Asthmas oder dessen Vorgeschichte, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

Sinusbradykardie, Sick-Sinus Syndrom einschließlich sinu-atrialem Block; atrioventrikulärer Block 2. - oder 3. - Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert ist; Herzversagen, kardiogener Schock. Schwere allergische Rhinitis und Hornhautdystrophien.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemisch

Wie andere topisch angewendete ophthalmische Wirkstoffe werden Travoprost und Timolol systemisch aufgenommen. Aufgrund des beta-adrenergen Bestandteils, Timolol, können die gleichen kardiovaskulären, pulmonären und sonstigen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen Arzneimitteln, die Betablocker enthalten. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach topischer ophthalmischer Applikation ist geringer als bei systemischer Applikation. Für Informationen zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Herzkrankungen

Die Therapie mit Betablockern sollte bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) sowie Hypotension kritisch beurteilt und eine Therapie mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf die Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen beobachtet sowie auf Nebenwirkungen kontrolliert werden.

Aufgrund ihrer negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit sollten Betablocker bei Patienten mit Herzblock ersten Grades nur unter Vorsicht eingesetzt werden.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen oder -Erkrankungen (z.B. schwere Formen der Raynaud-Krankheit oder des Raynaud-Syndroms) sollten nur unter Vorsicht behandelt werden.

Atemwegserkrankungen

Nach Anwendung einiger ophthalmischer Betablocker bei Asthmapatienten sind respiratorische Reaktionen einschließlich Todesfälle aufgrund von Bronchospasmen berichtet worden.

Bei Patienten mit leichter/moderater chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sollte DuoTrav unter Vorsicht angewandt werden und nur dann, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Bei Patienten mit Spontan-Hypoglykämie oder Patienten mit labilem Diabetes sollten Betablocker nur unter Vorsicht eingesetzt werden, da sie die klinischen Zeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Muskelschwäche

Von betablockerhaltigen Arzneimitteln wurde berichtet, dass sie Muskelschwäche verstärken, die bei bestimmten Symptomen der Myasthenie (wie Doppeltsehen, Ptosis und generalisierter Schwäche) vorliegt.

Hornhauterkrankungen

Ophthalmische Betablocker können ein Trockenes Auge verursachen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sollten unter Vorsicht behandelt werden.

Ablösung der Chorioidea

Unter der Therapie mit kammerwasserproduktionshemmenden Wirkstoffen (z.B. Timolol, Acetazolamid) wurde nach Filtrationseingriffen über Ablösungen der Chorioidea berichtet.

Sonstige Betablocker

Die Wirkung auf den intraokulären Druck oder die bekannten Wirkungen der systemischen Betablockade werden durch Timolol bei Patienten potenziert, die bereits einen systemischen Betablocker erhalten. Die Reaktion dieser Patienten sollte engmaschig überwacht werden. Die Anwendung zweier topischer Betablocker wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Chirurgische Anästhesie

Ophthalmische Betablocker können die systemischen beta-agonistischen Wirkungen beispielsweise von Adrenalin verhindern. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient Timolol anwendet.

Hyperthyreose

Betablocker können die klinischen Zeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Hautkontakt

Prostaglandine und Prostaglandin-Analoga sind biologisch aktive Wirkstoffe, die durch die Haut resorbiert werden können. Schwangere Frauen oder Frauen, die schwanger werden wollen, sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen, um den direkten Kontakt mit dem Flascheninhalt zu vermeiden. Bei unbeabsichtigtem Kontakt mit einer beachtlichen Menge des Flascheninhalts sollte die betroffene Stelle sofort sorgfältig gereinigt werden.

Anaphylaktische Reaktionen

Unter der Betablockertherapie sprechen Patienten mit bekannter Atopie oder einer Vorgeschichte schwerer anaphylaktischer Reaktionen bei wiederholter Exposition auf diverse Allergene stärker auf diese an und reagieren möglicherweise nicht mehr auf die zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen übliche Dosis Adrenalin.

Begleittherapie

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln wechselwirken (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird nicht empfohlen, zwei topische Prostaglandine zu kombinieren.

Okuläre Wirkungen

Travoprost kann die Augenfarbe allmählich verändern, indem es die Anzahl der Melanosomen (Pigmentgranula) der Melanozyten erhöht. Vor Therapiebeginn müssen Patienten auf eine möglicherweise dauerhafte Veränderung der Irisfarbe hingewiesen werden. Die unilaterale Behandlung kann eine bleibende Heterochromie zur Folge haben. Langzeitwirkungen auf die Melanozyten und etwaige Konsequenzen daraus sind derzeit nicht bekannt. Die Veränderung der Irisfarbe geschieht langsam und kann über Monate bis Jahre hinweg unbemerkt bleiben. Diese Veränderung der Augenfarbe trat vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden auf wie zum Beispiel blaubrauner, graubrauner, gelbbrauner und grünbrauner Irisfarbe, jedoch auch bei Patienten mit braunen Augen. Typischerweise breitet sich die braune Pigmentierung vom Bereich um die Pupille herum konzentrisch aus bis hin zur Peripherie des betroffenen Auges. Aber die Iris kann auch ganz oder teilweise brauner werden. Nach Therapieabbruch ist keine weitere Erhöhung des Gehaltes an braunem Irispigment beobachtet worden.

In kontrollierten klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Travoprost von einem Dunklerwerden der periorbitalen Haut und/oder der Augenliderhaut berichtet.

Bei der Anwendung von Prostaglandin-Analoga wurden periorbitale sowie Augenlidveränderungen einschließlich vertieftem Augenlidsulkus beobachtet.

Travoprost kann allmählich die Wimpern der behandelten Augen verändern. Diese Veränderungen wurden bei etwa der Hälfte aller Patienten aus den klinischen Studien beobachtet und umfassen eine Zunahme der Länge, der Dicke, der Pigmentierung und/oder der Anzahl der Wimpern. Der Mechanismus der Veränderungen der Wimpern und die Langzeitfolgen sind derzeit nicht bekannt.

Travoprost hat bei Untersuchungen an Affen leichte Fissuren der Lider verursacht. Dieser Effekt wurde jedoch während der klinischen Studien nicht beobachtet und scheint artspezifisch zu sein.

Es existieren keine Erfahrungen mit DuoTrav bei entzündlichen Augenerkrankungen; auch nicht bei neovaskulärem, Winkelblock-, Engwinkel- oder kongenitalem Glaukom und nur begrenzte Erfahrungen bei Augenerkrankungen aufgrund einer Schilddrüsenüberfunktion, Offenwinkelglaukom bei pseudophaken Patienten sowie bei Pigmentglaukom oder Pseudoexfoliationsglaukom.

Unter Behandlung mit Prostaglandin-F2 α -Analoga wurden Makulaödeme berichtet. Bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit Hinterkapselriss oder mit Vorderkammerlinse oder Patienten mit bekannten Risikofaktoren für ein zystoides Makulaödem ist DuoTrav mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit bekannter Prädisposition für Iritis/Uveitis sowie bei bestehender intraokulärer Entzündung kann DuoTrav mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

DuoTrav enthält Propylenglycol, das Hautreizungen hervorrufen kann.

DuoTrav enthält Macrogolglycerolhydroxystearat, das Hautreaktionen hervorrufen kann.

Patienten müssen angewiesen werden, Kontaktlinsen vor der Anwendung von DuoTrav zu entfernen und diese frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Arzneimittel-Interaktionsstudien mit Travoprost oder Timolol durchgeführt.

Folgende Wirkstoffe bewirken bei gleichzeitiger Gabe mit betablockerhaltigen Augentropfen möglicherweise additiv eine Hypotension und/oder eine ausgeprägte Bradykardie: orale Calciumkanalblocker, betablockerhaltige Arzneimittel, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykoside, Parasympathomimetika oder Guanethidin.

Beim plötzlichen Absetzen von Clonidin tritt eine hypertensive Reaktion auf, die durch die Einnahme von Betablockern potenziert werden kann.

Es liegen Berichte über eine potenzierte systemische Betablockade vor (z.B. erniedrigte Herzfrequenz, Depression) bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Quinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol.

In Einzelfällen wurde über eine Mydriasis aufgrund der gleichzeitigen Anwendung ophthalmischer Betablocker und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

Betablocker können die hypoglykämische Wirkung antidiabetisch wirkender Arzneimittel verstärken. Betablocker können die klinischen Zeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

DuoTrav darf nicht von Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, ohne dass ausreichende schwangerschaftsverhütende Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Die Anwendung von Travoprost während der Schwangerschaft führt zu gesundheitsschädlichen pharmakologischen Wirkungen beim ungeborenen und/oder beim neugeborenen Kind.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von DuoTrav oder der Einzelkomponenten bei Schwangeren vor. Timolol sollte in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer es ist eindeutig indiziert.

Epidemiologische Studien zeigen keine Missbildungen, weisen jedoch auf das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung hin, wenn Betablocker oral verabreicht werden. Außerdem wurden bei Neugeborenen klinische Zeichen und Symptome einer Betablockade beobachtet (z.B. Bradykardie, Hypotension, Atemnot und Hypoglykämie), wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Bei Anwendung von DuoTrav bis zur Entbindung sollte das Neugeborene in den ersten Tagen nach der Geburt sorgfältig überwacht werden.

DuoTrav sollte in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer es ist eindeutig indiziert. Für Informationen zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Travoprost aus Augentropfen beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierstudien zeigen, dass Travoprost und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Timolol geht in die Muttermilch über und hat das Potential, im gestillten Säugling schwerwiegende Nebenwirkungen hervorzurufen. Die therapeutische Dosierung von Timolol in Augentropfen ist jedoch sehr wahrscheinlich zu gering, um ausreichende Mengen in der Muttermilch zu erzeugen und so beim Säugling die klinischen Symptome einer Betablockade auszulösen. Für Informationen zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Die Anwendung von DuoTrav bei stillenden Frauen wird nicht empfohlen.

Fertilität

Zur Auswirkung von DuoTrav auf die Fertilität des Menschen liegen keine Daten vor. In Tierstudien zeigte Travoprost bei bis zu 75-fach höheren Dosierungen als die maximal empfohlene okuläre Dosis für den Menschen keine Auswirkungen auf die Fertilität, wohingegen bei Timolol keine relevante Auswirkung bei diesen Dosierungen beobachtet wurde.

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

DuoTrav hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wie bei allen Augentropfen können vorübergehendes Verschwommensehen und andere Beeinträchtigungen der Sicht auftreten. Wenn sich nach dem Eintropfen Verschwommensehen einstellt, dürfen Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist. DuoTrav kann auch Halluzinationen, Schwindelgefühl, Nervosität und/oder Fatigue hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8), was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, nicht am Straßenverkehr teilzunehmen und Maschinen zu bedienen, sollten diese Symptome bei ihnen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurde DuoTrav an 2170 Patienten angewendet. Die häufigste behandlungsbedingte Nebenwirkung war okuläre Hyperämie (12,0%).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind, wurden in klinischen Studien beobachtet oder nach Markteinführung gemeldet. Sie sind nach Organsystemen klassifiziert und werden folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder unbekannt (kann

auf Grund der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden). In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Nervosität
	Unbekannt	Halluzinationen*, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Schwindelgefühl, Kopfschmerz
	Unbekannt	apoplektischer Insult, Synkope, Parästhesie
Augenerkrankungen	Sehr häufig	okuläre Hyperämie
	Häufig	Keratitis punctata, Augenschmerzen, Sehstörung, verschwommenes Sehen, trockenes Auge, Augenjucken, Augenbeschwerden, Augenreizung
	Gelegentlich	Keratitis, Iritis, Konjunktivitis, Entzündung der vorderen Augenkammer, Blepharitis, Photophobie, verminderte Sehschärfe, Astenopie, Schwellung des Auges, Tränensekretion verstärkt, Erythem des Augenlids, Wimpernwachstum, Augenallergie, Bindehautödem, Augenlidödem
	Selten	Hornhauterosion, Entzündung der Meibomdrüsen, Bindehautblutung, Augenlidrandverkrustung, Trichiasis, Distichiasis
	Unbekannt	Makulaödem, Augenlidptosis, vertiefte Lidfurche, Irishyperpigmentierung, Erkrankung der Kornea
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Bradykardie
	Selten	Arrhythmien, unregelmäßige Herzfrequenz
	Unbekannt	Herzinsuffizienz, Tachykardie, Brustkorbschmerz, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypertension, Hypotension
	Unbekannt	Peripheres Ödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe, retronasaler Ausfluss
	Selten	Dysphonie, Bronchospasmen, Husten, Rachenreizungen, Schmerzen im Oropharynx, Beschwerden an der Nase
	Unbekannt	Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Unbekannt	Geschmacksstörung
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Kontaktdermatitis, Hypertrichose, Hauthyperpigmentierung (periokulär)
	Selten	Urtikaria, Hautverfärbung, Alopezie
	Unbekannt	Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Selten	Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Chromurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Durst, Fatigue

* Nebenwirkungen, die unter Timolol beobachtet wurden.

Weitere Nebenwirkungen, die bei einem der Wirkstoffe beobachtet wurden und potenziell bei DuoTrav auftreten können:

Travoprost

Systemorganklasse	MedDRA Terminologie der Nebenwirkung (PT)
Erkrankungen des Immunsystems	Saisonale Allergie
Psychiatrische Erkrankungen	Ängstlichkeit, Insomnie
Augenerkrankungen	Uveitis, Bindehautfollikel, Augenausfluss, Periorbitalödem, Augenlidpruritus, Ektropion, Katarakt, Iridocyclitis, Herpes simplex am Auge, Augenentzündung, Photopsie, Augenlidekzeme, Halos sehen, Hypästhesie des Auges, Vorderkammerpigmentierung, Mydriasis, Hyperpigmentierung der Wimpern, Verdickung von Wimpern, Gesichtsfelddefekt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo, Tinnitus
Gefäßerkrankungen	Erniedrigter diastolischer Blutdruck, erhöhter systolischer Blutdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma verstärkt, allergische Rhinitis, Epistaxis, Erkrankung der Atemwege, Nasenverstopfung, trockene Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Peptisches Ulkusrezidiv, gastrointestinale Erkrankung, Diarrhoe, Obstipation, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exfoliation der Haut, anomale Veränderungen der Haarstruktur, allergische Dermatitis, Veränderungen der Haarfarbe, Madarosis, Pruritus, anomales Haarwachstum, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie, Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie
Untersuchungen	Prostataspezifisches Antigen erhöht

Timolol

Wie bei anderen topisch angewendeten ophthalmischen Arzneimitteln wird Timolol vom Körperkreislauf aufgenommen. Dabei können unerwünschte Wirkungen ähnlich wie bei systemischen Betablockern auftreten. Die zusätzlich aufgeführten Nebenwirkungen beinhalten Reaktionen innerhalb der Klasse der ophthalmischen Betablocker. Die Inzidenz unerwünschter systemischer Nebenwirkungen ist bei topischer ophthalmischer Gabe geringer als bei systemischer Applikation. Für Informationen zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Systemorganklasse	MedDRA Terminologie der Nebenwirkung (PT)
Erkrankungen des Immunsystems	Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Ausschlag lokal und am ganzen Körper, Pruritus, Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Halluzinationen, Insomnie, Albträume, Gedächtnisverlust
Erkrankungen des Nervensystems	Zerebrale Ischämie, verstärkte klinische Zeichen und Symptome einer Myasthenia gravis
Augenerkrankungen	Klinische Zeichen und Symptome okulärer Reizungen (z.B. Brennen, Stechen, Jucken, Augentränen, Augenrötung), Ablösung der Chorioidea nach Filtrationschirurgie (siehe Abschnitt 4.4), verminderte Hornhautempfindlichkeit, Doppelsehen
Herzerkrankungen	Ödeme, dekompensierte Herzinsuffizienz, atrioventrikulärer Block, Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Raynaud-Phänomen, kalte Hände und Füße
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, trockener Mund, Abdominalschmerz, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Psoriasisiformer Ausschlag oder Exazerbation einer Psoriasis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Eine topische Überdosierung von DuoTrav ist unwahrscheinlich und dürfte keine toxischen Wirkungen haben.

Im Falle versehentlichen Verschluckens sind die Symptome einer systemischen Betablockade Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen und Herzinsuffizienz.

Wenn DuoTrav überdosiert wurde, sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen. Timolol wird nicht ohne Weiteres dialysiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika; Antiglaukomatosa und Miotika, ATC-Code: S01ED51.

Wirkmechanismus

DuoTrav enthält zwei Wirkstoffe: Travoprost und Timololmaleat. Beide Komponenten senken den intraokulären Druck über Mechanismen ab, die sich ergänzen. Ihre Gesamtwirkung bedeutet eine zusätzliche Drucksenkung im Vergleich zur Wirkung der Einzelsubstanzen.

Travoprost, ein Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Analogon, ist ein hochselektiver Vollagonist mit hoher Affinität zum Prostaglandin-FP-Rezeptor und senkt den intraokulären Druck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses durch das Trabekelmaschenwerk und uveosklerale Abflusswege. Beim Menschen tritt die Senkung des intraokulären Drucks ungefähr 2 Stunden nach dem Eintropfen ein, die maximale Wirkung ist nach 12 Stunden erreicht. Die signifikante Drucksenkung nach einmaligem Tropfen hält mindestens 24 Stunden an.

Timolol ist ein nichtselektiver adrenerger Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität, direkte myocarddepressive Wirkung oder membranstabilisierende Aktivität. Tonografische und fluorofotometrische Studien am Menschen weisen darauf hin, dass Timolol in erster Linie die Kammerwasserproduktion absenkt und die Abflussfazität leicht verbessert.

Sekundärpharmakologie

Travoprost bewirkte nach 7 Tagen topischer okulärer Gabe eine signifikante Erhöhung des Blutflusses am Sehnervenkopf des Kaninchens (1 x täglich 1,4 Mikrogramm).

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkung

In einer kontrollierten klinischen 12-Monatsstudie mit Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und einem Ausgangsdruck von 25 bis 27 mmHg bewirkte die morgendliche Einmalgabe von DuoTrav eine Drucksenkung von 8 bis 10 mmHg.

DuoTrav zeigte sich im Vergleich zu Latanoprost 50 Mikrogramm/ml + Timolol 5 mg/ml bei der IOD-Senkung über alle Studienzeitpunkte nicht unterlegen.

In einer kontrollierten klinischen 3-Monatsstudie mit Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und einem Ausgangsdruck von 27 bis 30 mmHg bewirkte die morgendliche Einmalgabe von DuoTrav eine Drucksenkung von 9 bis 12 mmHg.

Sie war damit um 2 mmHg stärker als bei Travoprost 40 Mikrogramm/ml bei abendlicher Einmalgabe und 2 bis 3 mmHg stärker als bei Timolol 5 mg/ml 2 x täglich. Der mittlere morgendliche IOD (8:00 Uhr, 24 Stunden nach der letzten Gabe von DuoTrav) wurde durch DuoTrav bei allen Studienterminen statistisch signifikant stärker abgesenkt als durch Travoprost.

In zwei kontrollierten klinischen 3-Monatsstudien bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und einem Ausgangsdruck von 23 bis 26 mmHg bewirkte die morgendliche Einmalgabe von DuoTrav eine Drucksenkung von 7 bis 9 mmHg. Die mittlere IOD-Senkung durch DuoTrav war nicht geringer, wenngleich zahlenmäßig etwas unter den Werten der Kombinationstherapie von Travoprost 40 Mikrogramm/ml 1 x täglich abends und Timolol 5 mg/ml 1 x täglich morgens.

Bei Ausgangswerten des intraokulären Drucks von 24 bis 26 mmHg zeigte sich in einer sechswöchigen kontrollierten Studie, die Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension umfaßte, eine gemittelte Reduzierung um 8 mmHg bei einer 1 x täglichen Gabe von DuoTrav (konserviert mit Polyquaternium-1) am Morgen. Diese Senkung war identisch mit der Senkung unter DuoTrav konserviert mit Benzalkoniumchlorid.

Die Einschlusskriterien waren für alle Studien gleich außer hinsichtlich des IOD und der Reaktion auf vorhergehende IOD-senkende Therapien. Die klinische Entwicklung von DuoTrav umfasste Patienten mit und ohne vorausgegangene Therapie. Ungenügende Ansprechbarkeit auf eine Monotherapie war kein Einschlusskriterium.

Studiendaten deuten darauf hin, dass die Abendgabe bei der mittleren IOD-Senkung möglicherweise Vorteile bietet. Bei der Empfehlung für eine Morgen- oder Abendgabe sollte die Zweckmäßigkeit für den Patienten sowie die erwartete Compliance berücksichtigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Travoprost und Timolol werden über die Hornhaut aufgenommen. Travoprost ist ein Prodrug. Es wird in der Hornhaut durch Esterhydrolyse rasch zur aktiven freien Säure umgewandelt. Bei 22 Probanden war nach fünf Tagen mit 1 x täglicher Gabe von DuoTrav (Polyquaternium-1 konserviert) bei den meisten Teilnehmern (94,4 %) die freie Säure von Travoprost im Plasma nicht quantifizierbar und eine Stunde nach der Gabe grundsätzlich nicht nachweisbar. Bei Proben oberhalb der Quantifizierungsgrenze (Quantifizierungsgrenze $\geq 0,01$ ng/ml) lagen die Konzentrationen zwischen 0,01 und 0,03 ng/ml. Die mittlere Timolol steady-state C_{max} betrug 1,34 ng/ml; T_{max} wurde ungefähr 0,69 Stunden nach der 1 x-täglichen Gabe von DuoTrav erreicht.

Verteilung

Die freie Säure von Travoprost ist in Tierstudien im Kammerwasser während der ersten Stunden, im menschlichen Plasma nur innerhalb der ersten Stunde nach der topischen Applikation von DuoTrav nachweisbar. Timolol kann im Kammerwasser des Menschen nach der topischen Gabe von Timolol und im Plasma nach topischer Gabe von DuoTrav bis zu 12 Stunden später nachgewiesen werden.

Biotransformation

Travoprost und die aktive freie Säure werden hauptsächlich über den Metabolismus ausgeschieden. Die systemische Metabolisierung ähnelt derjenigen von endogenem Prostaglandin- $F_{2\alpha}$, die durch Reduktion der 13-14 Doppelbindung, Oxidation der 15-Hydroxyl-Gruppe und β -oxidative Abspaltung an der oberen Seitenkette charakterisiert ist.

Timolol wird über zwei Wege metabolisiert. Ein Abbauweg fügt eine Ethanolaminseitenkette an den Thiadazolring, während der andere Abbauweg dem morpholinischen Stickstoffatom eine Ethanol-Seitenkette anfügt sowie eine zweite, ähnliche Seitenkette mit einer Carbonylgruppe am Stickstoffatom einfügt. Nach okulärer Verabreichung von DuoTrav beträgt die Plasmahalbwertszeit $t_{1/2}$ von Timolol 4 Stunden.

Elimination

Die aktive freie Säure von Travoprost und ihre Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Im Urin finden sich weniger als 2% einer am Auge gegebenen Dosis als freie Säure. Timolol und dessen Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Ungefähr 20% einer Timolol-Dosierung wird unverändert im Urin ausgeschieden, der Rest als Metaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die zweimal tägliche Gabe von DuoTrav bei Affen führte zu vermehrtem Auftreten von Fissuren der Lider und zu erhöhter Irispigmentierung wie sie nach der okulären Gabe von Prostanoiden beobachtet wird.

An Kulturen menschlicher Hornhautzellen sowie nach topischer Applikation am Kaninchenauge zeigte sich, dass- verglichen mit Augentropfen, die mit Benzalkoniumchlorid konserviert sind- mit Polyquaternium-1 konserviertes DuoTrav nur eine minimale Oberflächentoxizität am Auge aufweist.

Travoprost

Die topische okuläre Applikation von Travoprost am jeweils rechten Auge von Affen in Konzentrationen von 0,012% 2 x täglich über ein Jahr hinweg ergab keine Anzeichen für eine systemische Toxizität.

Reproduktionstoxizitätsstudien mit systemischer Gabe von Travoprost sind an Ratten, Mäusen und Kaninchen durchgeführt worden. Die Befunde stehen im Einklang mit der agonistischen Aktivität an FP-Rezeptoren des Uterus und umfassen frühe Embryoletalität, Verlust nach Einnistung und Fötotoxizität. Während der Organogenese bei trächtigen Ratten führte die systemische Gabe von Travoprost, die der 200 fachen klinischen Dosierung entsprach, zu einem erhöhten Auftreten von Missbildungen. Im Fruchtwasser und im fötalen Gewebe von trächtigen Ratten, denen ³H Travoprost gegeben wurde, fanden sich geringe Mengen an Radioaktivität. Reproduktions- und Entwicklungsstudien zeigten deutliche Auswirkungen auf den Verlust der Föten mit einer hohen Verlustrate bei Ratten und Mäusen (180 pg/ml bzw. 30 pg/ml Plasmakonzentration) bei Belastungen, die dem 1,2 bis 6 fachen der klinischen Exposition (bis 25 pg/ml) entsprachen.

Timolol

Die präklinischen Daten zu Timolol, die auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial basieren, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität mit Timolol ergaben bei der Ratte eine verzögerte foetale Knochenbildungsgeschwindigkeit ohne Nebenwirkungen auf die postnatale Entwicklung (das 7000 fache der klinischen Dosis) sowie eine erhöhte foetale Resorption beim Kaninchen (das 14000 fache der klinischen Dosis).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polyquaternium-1
Mannitol (E421)
Propylenglycol (E1520)
Macrogolglycerolhydroxystearat
Borsäure
Natriumchlorid
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ovale 2,5 ml Flasche aus Polypropylen (PP) oder Polyethylen niederer Dichte (LDPE) mit PP- oder LDPE-Tropfer und einem Schraubverschluss aus Polypropylen in einer Folienverpackung.

Packungsgrößen: 1, 3 oder 6 Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/338/001-6

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 24. April 2006

Datum der letzten Verlängerung: 07. Oktober 2010

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

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

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR EINE EINZELNE FLASCHE 2,5 ml + FALTSCHACHTEL FÜR 3 x 2,5 ml FLASCHEN + FALTSCHACHTEL FÜR 6 x 2,5 ml FLASCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DuoTrav 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung
Travoprost/Timolol

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Lösung enthält 40 Mikrogramm Travoprost und 5 mg Timolol (als Timololmaleat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält: Polyquaternium-1, Mannitol (E421), Propylenglycol (E1520), Macrogolglycerolhydroxystearat, Borsäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und/oder Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung), Gereinigtes Wasser.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Augentropfen, Lösung.

1 x 2,5 ml

3 x 2,5 ml

6 x 2,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Anwendung am Auge.

Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:
4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.
Geöffnet:
Geöffnet (1):
Geöffnet (2):
Geöffnet (3):

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/338/001	1 x 2,5 ml. – PP Flasche
EU/1/06/338/002	3 x 2,5 ml. – PP Flasche
EU/1/06/338/003	6 x 2,5 ml. – PP Flasche
EU/1/06/338/004	1 x 2.5 ml. – LDPE Flasche
EU/1/06/338/005	3 x 2.5 ml. – LDPE Flasche
EU/1/06/338/006	6 x 2.5 ml. – LDPE Flasche

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUBG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

DuoTrav

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

DuoTrav 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen
Travoprost/Timolol
Anwendung am Auge

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Hier öffnen

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:
4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.
Geöffnet:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6 WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FOLIENVERPACKUNG

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

DuoTrav 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen
Travoprost/Timolol

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6 WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Informationen für Anwender

DuoTrav 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung Travoprost/Timolol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn Sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist DuoTrav und wofür wird es angewendet?

Bei DuoTrav Augentropfen handelt es sich um eine Kombination zweier Wirkstoffe (Travoprost und Timolol). Travoprost ist ein Prostaglandin-Analogon. Es verbessert den Abfluss des Kammerwassers und senkt damit den Druck im Auge. Timolol ist ein Betablocker, der die Kammerwasserbildung im Auge verringert. Beide Wirkstoffe ergänzen sich in der Absenkung des Augeninnendrucks.

DuoTrav Augentropfen sind zur Behandlung eines erhöhten Drucks im Auge von erwachsenen einschließlich älteren Patienten bestimmt. Dieser Druck kann eine Erkrankung namens Glaukom hervorrufen.

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

DuoTrav darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Travoprost, Prostaglandine, Timolol, Betablocker oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie jetzt Atemprobleme haben oder in der Vergangenheit hatten wie z. B. Asthma, schwere chronisch obstruktive Bronchitis (schwere Lungenerkrankung, die zu Keuchen, Atemschwierigkeiten und/oder lang anhaltendem Husten führen kann) oder andere Probleme mit der Atmung.
- wenn Sie starken Heuschnupfen haben.
- wenn Sie verlangsamten Herzschlag, Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen (unregelmäßige Herzschläge) haben.
- wenn Ihre Hornhaut getrübt ist.

Wenn einer der Punkte auf Sie zutrifft, fragen Sie vor der Anwendung Ihren Arzt um Rat.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie DuoTrav anwenden, wenn Sie jetzt erkrankt sind - oder in der Vergangenheit erkrankt waren - an:

- Koronarer Herzkrankheit (mit Symptomen wie Schmerzen oder Engegefühl des Brustkorbs, Kurzatmigkeit oder Ersticken), Herzversagen, niedrigem Blutdruck.
- Beeinträchtigungen der Herzfrequenz, beispielsweise langsamem Herzschlag.
- Atembeschwerden, Asthma oder chronisch obstruktive Lungenkrankheit.
- Erkrankungen mit mangelhafter Durchblutung (beispielsweise Raynaud-Krankheit oder Raynaud-Syndrom).
- Diabetes (da Timolol die klinischen Zeichen und Symptome von niedrigem Blutzucker verschleiern kann).
- Überaktivität der Schilddrüse (da Timolol die klinischen Zeichen und Symptome einer Schilddrüsenerkrankung verschleiern kann).
- Myasthenia gravis (chronische neuromuskuläre Schwäche).
- Operation wegen des Grauen Stars (Katarakt).
- Augenentzündung.

Informieren Sie Ihren Arzt vor jeglicher Art von Operationen darüber, dass Sie DuoTrav anwenden, da Timolol die Wirkung mancher Arzneimittel, die bei der Narkose verwendet werden, verändern kann.

Sollten bei Ihnen während der Anwendung von DuoTrav, egal aus welchen Gründen, schwere allergische Reaktionen auftreten (Hautausschlag, Augenrötung und Augenjucken), kann eine Adrenalinbehandlung weniger wirksam sein. Bitte informieren Sie daher Ihren Arzt darüber, dass Sie DuoTrav verwenden, wenn Sie andere Arzneimittel bekommen sollen.

DuoTrav kann die Farbe Ihrer Iris (der farbige Teil Ihres Auges) verändern. Diese Veränderung ist möglicherweise dauerhaft.

Unter Anwendung von DuoTrav kann die Länge, Dicke, Farbe und/oder Anzahl Ihrer Wimpern zunehmen. Auch kann DuoTrav ungewöhnliches Haarwachstum auf Ihren Augenlidern bewirken.

Travoprost kann durch die Haut in den Körper gelangen und sollte daher von schwangeren Frauen oder Frauen, die schwanger werden wollen, nicht angewandt werden. Falls das Medikament auf die Haut gelangt, waschen Sie es daher sofort gründlich ab.

Kinder

DuoTrav sollte von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von DuoTrav zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, einschließlich der Arzneimittel, die Sie ohne Rezept gekauft haben.

DuoTrav kann mit anderen Arzneimitteln, einschließlich anderer Augentropfen zur Glaukombehandlung, die Sie anwenden, wechselwirken. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel zur Blutdrucksenkung, Herzbehandlung einschließlich Quinidin (wird zur Behandlung von Herzerkrankungen und einiger Malariaformen verwendet), Diabetesbehandlung oder die Antidepressiva Fluoxetin oder Paroxetin anwenden oder beabsichtigen, solche Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenden Sie DuoTrav nicht an, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt hat dies so angewiesen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Behandlung mit DuoTrav ein zuverlässiges Verhütungsmittel benutzen.

Wenden Sie DuoTrav nicht an, wenn Sie stillen. DuoTrav kann in die Milch übertreten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kurz nach dem Eintropfen von DuoTrav werden Sie möglicherweise leicht verschwommen sehen. DuoTrav kann bei manchen Patienten auch Halluzinationen, Schwindelgefühl, Nervosität oder Müdigkeit hervorrufen.

Daher sollten Sie nicht Auto fahren bzw. keine Maschinen bedienen, bis jedes dieser Symptome abgeklungen ist.

DuoTrav enthält Macroglycerolhydroxystearat und Propylenglycol, die Hautreaktionen und -reizungen verursachen können.

3. Wie ist DuoTrav anzuwenden?

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

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tropfen einmal täglich in das betroffene Auge oder die betroffenen Augen tropfen abends oder morgens, immer zur gleichen Tageszeit.

Wenden Sie DuoTrav nur dann an beiden Augen an, wenn Ihr Arzt dies angeordnet hat.

Wenden Sie DuoTrav ausschließlich als Augentropfen an.



1



2



3



4

- Unmittelbar vor der ersten Anwendung der Flasche öffnen Sie die umhüllende Folie (Abbildung 1), nehmen die Flasche heraus und schreiben das Öffnungsdatum auf die dafür vorgesehene Stelle auf dem Etikett.
- Stellen Sie sicher, dass Sie einen Spiegel zur Verfügung haben.
- Waschen Sie Ihre Hände.
- Schrauben Sie die Kappe der Flasche ab.
- Halten Sie die Flasche mit der Spitze nach unten zwischen dem Daumen und den Fingern.
- Beugen Sie den Kopf zurück. Ziehen Sie das untere Augenlid mit einem sauberen Finger nach unten, bis ein Spalt zwischen Lid und Auge entsteht. Tropfen Sie hier ein (Abbildung 2).
- Bringen Sie dazu die Tropferspitze nahe an das Auge heran. Verwenden Sie einen Spiegel, wenn dies das Eintropfen erleichtert.
- Berühren Sie jedoch weder das Auge, das Augenlid noch die Augenumgebung oder andere Oberflächen mit der Tropferspitze, da sonst Keime in die Tropfen gelangen können.
- Üben Sie sanften Druck auf die Flasche aus, so dass sich ein Tropfen DuoTrav löst (Abbildung 3). Wenn ein Tropfen das Auge verfehlt hat, versuchen Sie es erneut.
- Nachdem Sie DuoTrav angewendet haben, drücken Sie mit Ihrem Finger 2 Minuten lang auf den Augenwinkel neben Ihrer Nase (Abbildung 4). Das verhindert, dass DuoTrav in den übrigen Körper gelangt.
- Wenn Sie die Tropfen für beide Augen verwenden sollen, wiederholen Sie die oben erläuterten Schritte am anderen Auge.
- Verschließen Sie die Flasche sofort nach Gebrauch wieder fest.
- Öffnen Sie jeweils nur eine Flasche zur selben Zeit. Entfernen Sie die umhüllende Folie der nächsten Flasche erst, wenn Sie die neue Flasche anwenden wollen.

Wenden Sie DuoTrav so lange an, wie von Ihrem Arzt verordnet.

Wenn Sie eine größere Menge von DuoTrav angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von DuoTrav angewendet haben, als Sie sollten, spülen Sie das Auge mit lauwarmem Wasser aus. Tropfen Sie nicht mehr nach, bis es Zeit für die nächste planmäßige Anwendung ist.

Wenn Sie die Anwendung von DuoTrav vergessen haben

Wenn Sie die Anwendung von DuoTrav vergessen haben, setzen Sie die Behandlung mit der nächsten planmäßigen Anwendung fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Die Dosierung sollte einen Tropfen täglich in das/die betroffene(n) Auge(n) nicht übersteigen.

Wenn Sie die Anwendung von DuoTrav abbrechen

Wenn Sie die Anwendung von DuoTrav abbrechen, ohne vorher Ihren Arzt zu informieren, ist Ihr Augeninnendruck nicht mehr kontrolliert, was zu Sehverlust führen kann.

Wenn Sie zusätzlich zu DuoTrav andere Augentropfen anwenden, lassen Sie zwischen der Anwendung von DuoTrav und anderen Augentropfen mindestens 5 Minuten vergehen.

Wenn Sie weiche Kontaktlinsen tragen, nehmen Sie die Kontaktlinsen heraus, bevor Sie die Augentropfen anwenden. Setzen Sie die Kontaktlinsen frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder ein.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Außer bei stark ausgeprägten Reaktionen können Sie die Behandlung fortsetzen. Wenn Sie besorgt sind, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Setzen Sie die Anwendung von DuoTrav nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (Diese können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Auswirkungen auf das Auge

Rötung der Augen.

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

Auswirkungen auf das Auge

Entzündung der Augenoberfläche mit oberflächlichen Schädigungen, Augenschmerzen, Verschwommensehen, anomales Sehvermögen, trockenes Auge, Augenjuckreiz, Augenbeschwerden, klinische Zeichen und Symptome einer Augenreizung (z.B. Brennen, Stechen).

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

Auswirkungen auf das Auge

Entzündung der Augenoberfläche, Entzündung der Augenlider, geschwollene Bindehaut, verstärktes Wimpernwachstum, Entzündung der Regenbogenhaut (Iris), Entzündung der Augen, Lichtempfindlichkeit, herabgesetztes Sehvermögen, Augenmüdigkeit, Augenallergie, Augenschwellung, verstärkter Tränenfluss, Augenlidrötung, Farbveränderung des Augenlids, Dunklerwerden der Haut (um die Augen herum).

Allgemeine Nebenwirkungen

Allergische Reaktion auf die Wirkstoffe, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, erhöhter oder verminderter Blutdruck, Kurzatmigkeit, verstärkter Haarwuchs, Schleimfluss in den Nasenrachenraum, Hautentzündungen und Juckreiz, verlangsamter Herzschlag.

Seltene Nebenwirkungen (Diese können bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

Auswirkungen auf das Auge

Dünnerwerden der Augenoberfläche, Entzündung der Meibomschen Drüsen, gerissene Blutgefäße im Augeninneren, Lidrandverkrustungen, ungewöhnlich positionierte Wimpern, ungewöhnliches Wimpernwachstum.

Allgemeine Nebenwirkungen

Nervosität, unregelmäßiger Herzschlag, Haarausfall, Stimmerkrankungen, Atemprobleme, Husten, Halsreizungen, Ausschläge, anomale Blutwerte (Leber), Hautverfärbung, Durst, Erschöpfung, unangenehmes Gefühl in der Nase, Urinverfärbungen, Schmerzen in Armen und Beinen.

Nebenwirkungshäufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Auswirkungen auf das Auge

Erschlaffung der Augenlider (führt dazu, dass die Augen halb geschlossen bleiben), eingesunkene Augen (Augen erscheinen eingefallen), Veränderung der Irisfarbe (farbiger Teil des Auges).

Allgemeine Nebenwirkungen

Hautausschlag, Herzversagen, Brustschmerzen, Schlaganfall, Ohnmacht, Depression, Asthma, erhöhter Herzschlag, Taubheits- oder Kribbelgefühl, Herzstolpern (Palpitationen), Schwellungen der unteren Gliedmaßen, schlechtes Geschmackempfinden.

Weitere Nebenwirkungen:

DuoTrav ist ein Kombinationspräparat aus zwei Wirkstoffen, Travoprost und Timolol. Wie bei anderen am Auge angewandten Arzneimitteln gelangen Travoprost und Timolol (ein Betablocker) ins Blut. Dabei können unerwünschte Wirkungen ähnlich wie bei Betablockern auftreten, die intravenös und/oder über den Mund (oral) aufgenommen werden. Die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen ist bei Anwendung am Auge geringer als beispielsweise bei Anwendung über den Mund oder nach Injektion.

Die folgenden aufgeführten Nebenwirkungen beinhalten Reaktionen innerhalb der Klasse der am Auge angewandten Betablocker oder Reaktionen, die bei der alleinigen Anwendung von Travoprost beobachtet wurden:

Auswirkungen auf das Auge

Augenlidentzündung, Hornhautentzündung, Ablösung der Gefäßschicht unterhalb der Netzhaut nach einem Filtrationseingriff, was Sehstörungen verursachen kann, verminderte Hornhautempfindlichkeit, Hornhauterosion (Schädigung der vorderen Schicht des Augapfels), Doppeltsehen, Augenausfluss, Schwellung um das Auge herum, Jucken des Augenlids, nach außen Drehen des Augenlids mit Rötung, Reizung und verstärkter Tränenfluss, verschwommenes Sehen (Zeichen einer Trübung der Augenlinse), Schwellung eines Abschnitts des Auges (Uvea), Ekzem der Augenlider, Lichthöfe sehen, verminderte Sinnesempfindung des Auges, Pigmentierung im Augennern, Vergrößerung der Pupille, Wimpernverfärbung, Veränderungen der Struktur der Wimpern, anomale Gesichtsfeldveränderungen.

Allgemeine Nebenwirkungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Schwindel mit Drehschwindel, Ohrgeräusche.

Herz und Kreislauf: niedrige Herzfrequenz, Herzstolpern (Palpitationen), Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe (Ödeme), Veränderungen des Herzschlagrhythmus oder der Herzfrequenz, Herzkrankheit mit Kurzatmigkeit und Schwellungen der Füße und Beine durch Flüssigkeitsansammlungen (dekompensierte Herzinsuffizienz), eine bestimmte Form der Herzrhythmusstörung, Herzinfarkt, niedriger Blutdruck, Raynaud-Phänomen, kalte Hände und Füße, verminderte Blutversorgung des Gehirns.

Atmung: Verengung der Atemwege in den Lungen (insbesondere bei Patienten mit einer solchen Vorerkrankung), laufende oder verstopfte Nase, Niesen (aufgrund einer Allergie), Atembeschwerden, Nasenbluten, trockene Nase.

Nervensystem und Allgemeinerkrankungen: Schlafstörungen (Insomnie), Alpträume, Gedächtnisverlust, Halluzinationen, verminderte Kraft und Energie, Ängstlichkeit (übermäßiger emotionaler Stress).

Magen und Darm: Geschmacksstörungen, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Durchfall, trockener Mund, Unterleibsschmerzen, Erbrechen und Verstopfung.

Allergie: verstärkte allergische Symptome, allergische Reaktionen am ganzen Körper einschließlich Schwellungen unter der Haut, die auch im Gesicht und den Extremitäten auftreten können. Dabei können sich die Atemwege verengen, was zu Schluck- und Atembeschwerden führen kann. Ausschlag lokal oder am ganzen Körper. Juckreiz, schwere lebensbedrohliche allergische Reaktion.

Haut: weiß bis silberfarbene aussehender Hautausschlag (psoriasiformer Ausschlag) oder Verschlechterung eines Hautausschlages (Psoriasis), Hautabschälungen, anomale Veränderungen der Haarstruktur, Entzündung der Haut mit juckendem Ausschlag und Rötung, Veränderung der Haarfarbe, Verlust von Wimpern, Juckreiz, anomales Haarwachstum, Rötung der Haut.

Muskeln: verstärkte klinische Zeichen und Symptome einer Muskelkrankheit (Myasthenia gravis), ungewöhnliche Empfindungen wie Kribbeln, Muskelschwäche/Muskelermüdung, Muskelschmerzen, die nicht durch körperliche Anstrengung verursacht sind, Gelenkschmerzen.

Nieren- und Harnwegserkrankungen: Schwierigkeiten und Schmerzen beim Wasserlassen, unfreiwillige Blasenentleerung.

Fortpflanzung: sexuelle Funktionsstörungen (sexuelle Dysfunktion), verringertes sexuelles Verlangen (Libido).

Stoffwechsel: niedriger Blutzuckerspiegel, erhöhter Wert für Prostatakrebs-Marker.

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist DuoTrav aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis, dem Etikett und dem Umkarton nach "Verw. bis:" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

Vier Wochen nach dem ersten Öffnen müssen Sie die Augentropfen wegwerfen und eine neue Flasche anwenden, um das Risiko von Augeninfektionen zu vermeiden. Tragen Sie bei jedem erstmaligen Öffnen einer neuen Flasche das Datum, an dem Sie die Flasche öffnen, jeweils in das Feld auf dem Flaschenetikett und auf der Faltschachtel ein.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was DuoTrav enthält

- Die Wirkstoffe sind: Travoprost und Timolol. Jeder ml Lösung enthält 40 Mikrogramm Travoprost und 5 mg Timolol (als Timololmaleat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Polyquaternium-1, Mannitol (E421), Propylenglycol (E1520), Macrogolglycerolhydroxystearat, Borsäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid oder Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung), gereinigtes Wasser. Natriumhydroxid oder Salzsäure wurden in geringsten Mengen zugesetzt, um den pH-Wert zu normalisieren.

Wie DuoTrav aussieht und Inhalt der Packung

DuoTrav ist eine Flüssigkeit (eine klare farblose Lösung) und erhältlich in einer 2,5 ml-Plastikflasche mit Schraubverschluss. Jede Flasche ist in einer Folie verpackt.

Packungen zu 1, 3 oder 6 Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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