

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DuoTrav 40 mikrogramų/ml + 5 mg/ml akių lašai (tirpalas)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml tirpalo yra 40 mikrogramų travoprosto (*travoprostum*) ir 5 mg timololio (*timololum*) (timololio maleato pavidalu).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekviename ml tirpalo yra 10 mikrogramų polikvaternio-1 (POLYQUAD), 7,5 mg propilenglikolio ir 1 mg makroglicerolio hidroksisterato 40 (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Akių lašai (tirpalas) (akių lašai).

Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

DuoTrav vartojama padidėjusiam akispūdžiui mažinti suaugusiesiems, sergantiems atvirojo kampo glaukoma arba akių hipertenzija, kuriems gydymas lokaliaisiais beta adrenoblokatorių ar prostaglandinų analogų lašais buvo nepakankamai efektyvus (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiesiems, įskaitant ir senyvo amžiaus asmenis

Dozė yra vienas DuoTrav lašas vieną kartą per parą, ryte arba vakare, sulašinamas į gydomos (-ų) akies (-ių) junginės maišelį. DuoTrav turi būti lašinamas kiekvieną dieną tuo pačiu laiku.

Jei dozė praleidžiama, gydymas turi būti tęsiamas nuo kitos dozės kaip numatyta. Dozė turi neviršyti vieno lašo į gydomą akį per parą.

Ypatingos populiacijos

Kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas

Nėra atlikta DuoTrav ar timololio 5 mg/ml akių lašų tyrimų pacientams, kurių kepenų arba inkstų funkcija sutrikusi.

Travoprostas buvo tirtas pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas bei vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis negu 14 ml/min.). Šiems ligoniams dozių koreguoti nereikėjo. Mažai tikėtina, kad pacientams, kurių kepenų ar inkstų funkcija sutrikusi, reikėtų koreguoti DuoTrav dozę (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

DuoTrav saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems nei 18 metų ir paaugliams, neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti ant akių.

Ligonis turi nuimti apsauginį maišelį nuo vaistinio preparato buteliuko tik prieš pradėdamas vartoti vaistinį preparatą. Kad nebūtų užterštas lašintuvo antgalis ir tirpalas, reikia saugotis, kad buteliuko lašintuvo antgaliu nebūtų paliesti vokai, aplinkiniai audiniai ir kiti paviršiai.

Jeigu sulašinus 2 minutėms užspaudžiamas nosinis ašarų kanalas arba užsimerkiama, sumažėja vaistinio preparato sisteminė absorbcija, todėl gali sumažėti sisteminio poveikio nepageidaujamos reakcijos ir sustiprėti vietinis veikimas (žr. 4.4 skyrių).

Jei vietiškai naudojamas daugiau kaip vienas oftalmologinis vaistinis preparatas, tarp vaistinių preparatų lašinimo turi praėti ne mažiau kaip 5 minutės (žr. 4.5 skyrių).

Keičiant kitą oftalmologinį glaukomos gydymui skirtą vaistinį preparatą preparatu DuoTrav, to vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir kitą dieną pradėti lašinti DuoTrav.

Ligoniams turi būti nurodyta prieš lašinant DuoTrav išsiimti minkštuosius kontaktinius lęšius ir po DuoTrav sulašinimo, prieš įsidedant lęšius, palaukti 15 minučių (žr. 4.4 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas kitiems beta adrenoblokatoriams.

Reaktyviosios kvėpavimo takų ligos, įskaitant esamą arba buvusią bronchinę astmą arba sunkią lėtinę obstrukcinę plaučių ligą.

Sinusinė bradikardija, sinusinio mazgo silpnumo sindromas, įskaitant sinoatrialinę blokadą, širdies ritmo stimulatoriumi nevaldoma antro arba trečio laipsnio atrioventrikulinė blokada. Išreikštas širdies nepakankamumas, kardiogeninis šokas.

Sunkus alerginis rinitas ir ragenos distrofija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sisteminis poveikis

Kaip ir kiti į akis lašinami preparatai, travoprostas ir timololis patenka į sisteminę kraujotaką. Dėl sudėtyje esančios medžiagos beta adrenoblokatoriaus – timololio, gali pasireikšti tokio paties tipo nepageidaujamas poveikis širdžiai, kraujagyslėms, plaučiams ir kitoks nepageidaujamas poveikis, kaip ir naudojant sisteminio poveikio beta adrenoblokatorių vaistinius preparatus. Vietiškai vartojant akims sisteminio poveikio nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV) dažnis mažesnis negu vaistinį preparatą vartojant sistemiškai. Informacijos, kaip sumažinti sisteminę absorbciją, žr. 4.2 skyriuje.

Širdies sutrikimai

Širdies ir kraujagyslių ligomis (pvz., koronarine (išemine) širdies liga, variantine (Princmetalio) krūtinės angina ir širdies nepakankamumu) ir hipotenzija sergančių pacientų gydymą beta adrenoblokatoriais privalu kritiškai įvertinti ir apsvarstyti gydymą kitomis veikliosiomis medžiagomis. Širdies ir kraujagyslių ligomis sergančius pacientus reikia stebėti, ar nepasunkėja šios ligos ir nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos.

Dėl beta adrenoblokatorių neigiamo poveikio laidumo trukmei pacientai, kuriems yra pirmo laipsnio širdies blokada, beta adrenoblokatorius turi vartoti atsargiai.

Kraujagyslių sutrikimai

Sunki periferinės kraujotakos sutrikimu (pvz., sunkios formos *Raynaud* liga arba *Raynaud* sindromu) sergančius pacientus reikia gydyti atsargiai.

Kvėpavimo sistemos sutrikimai

Pavartojus kai kurių į akis skirtų beta adrenoblokatorių buvo užregistruoti kvėpavimo sistemos reakcijų atvejai, įskaitant astma sergančių pacientų mirtį dėl bronchų spazmų.

Lengva ar vidutinio sunkumo lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams DuoTrav reikia vartoti atsargiai ir tik tada, jeigu galima nauda viršija galimą riziką.

Hipoglikemija (cukrinis diabetas)

Pacientai, patiriantys savaiminę hipoglikemiją arba sergantys labilia diabeto forma, beta adrenoblokatorius turi vartoti atsargiai, nes beta adrenoblokatoriai gali maskuoti ūminės hipoglikemijos požymius ir simptomus.

Raumenų silpnumas

Gauta pranešimų, kad beta adrenoblokatorių vaistiniai preparatai sustiprino raumenų silpnumą ir sukėlė tam tikrų į miasteniją panašių simptomų (pvz., diplopiją, ptozę ir bendrąjį silpnumą).

Ragenos ligos

Į akis lašinami beta adrenoblokatoriai gali sukelti akių sausumą. Ragenos ligomis sergančius ligonius reikia gydyti atsargiai.

Gyslainės atšoka

Gydant akies vandensinio skysčio gamybą mažinančiais vaistiniais preparatais (pvz., timololiu, acetazolamidu) po filtravimo procedūrų užregistruoti gyslainės atšokos atvejai.

Kiti beta adrenoblokatoriai

Kai timololis skiriamas ligoniams, kurie jau vartoja sisteminio veikimo beta adrenoblokatorių vaistinių preparatų, gali sustiprėti poveikis akispūdžiui arba žinomi sisteminės beta adrenoreceptorių blokados reiškiniai. Gydomo poveikį tokiems pacientams privalu atidžiai stebėti. Nerekomenduojama vienu metu vartoti dviejų vietinių beta adrenoblokatorių (žr. 4.5 skyrių).

Chirurginė anestezija

Oftalmologiniai beta adrenoblokatorių preparatai gali blokuoti sisteminių beta adrenomimetikų, pvz., adrenalino, poveikį. Jeigu ligonis vartoja timololį, apie tai privalu pranešti anestezuotojui.

Hipertirozė

Beta adrenoblokatoriai gali maskuoti hipertirozės požymius.

Sąlytis su oda

Prostaglandinai ir prostaglandinų analogai yra biologiškai aktyvios medžiagos, kurios gali būti absorbuojamos per odą. Nėščios ir planuojančios pastoti moterys turi laikytis atsargumo, kad tiesiogiai neprisiliestų prie buteliuko turinio. Jei atsitiktų taip, kad buteliuko turinio dalis patektų ant odos, tą vietą būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti.

Anafilaksinės reakcijos

Pacientams, kuriems buvo atopija arba sunkios anafilaksinės reakcijos į įvairius alergenų ir vartojantiems beta adrenoblokatorių, gali pasireikšti stipresnės reakcijos į pakartotinį tokių alergenų poveikį ir jiems gali neveikti įprastinės anafilaksinės reakcijoms gydyti naudojamos adrenalino dozės.

Tuo pačiu metu skiriamas kitas gydymas

Timololis gali sąveikauti su kitais vaistiniaisiais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Vietišškai vartoti du prostaglandinus nerekomenduojama.

Poveikis akims

Travoprostas, didindamas melanosomų (pigmento granulių) skaičių melanocituose, gali palaipsniui keisti akių spalvą. Prieš pradėdant gydymą, liginiai turi būti informuoti apie galimą negrįžtamą jų akių spalvos pasikeitimą. Vienos akies gydymo pasekmės gali būti negrįžtama heterochromija. Ilgalaikis poveikis melanocitams ir to pasekmės šiuo metu nėra žinomi. Rainelės spalva keičiasi lėtai ir šis pasikeitimas gali būti nepastebimas mėnesiais ar metais. Akių spalvos pasikeitimas dažniausiai buvo stebimas liginiams su mišrios spalvos rainelėmis, t. y. mėlynai-rudomis, pilkai-rudomis, geltonai-rudomis ir žaliai-rudomis, tačiau jis buvo stebimas ir liginiams su rudomis akimis. Paprastai gydymo akyje ruda pigmentacija plinta koncentriškai nuo vyzdžio link periferijos, tačiau ir visa rainelė arba jos dalys gali tapti rudesnėmis. Nutraukus gydymą, tolesnis rudos rainelės pigmentacijos didėjimas nebuvo stebimas.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu buvo stebimas su travoprostu susijęs odos prie akių ir (arba) vokų odos patamsėjimas.

Vartojant prostaglandinų analogų, buvo periorbitalinės srities ir vokų pokyčių, įskaitant voko vagelės pagilėjimą, atvejų.

Travoprostas gali palaipsniui keisti gydomos(-ų) akies(-ių) blakstienas; beveik pusei klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių liginų buvo stebėti šie pokyčiai: blakstienų ilgio, storio, pigmentacijos ir (arba) skaičiaus padidėjimas. Blakstienų pokyčių mechanizmas ir ilgalaikės jų pasekmės šiuo metu nėra žinomi.

Tyrimuose su beždžionėmis buvo nustatyta, kad travoprostas sukelia nežymų voko plyšio padidėjimą. Tačiau šis poveikis nebuvo stebimas klinikinių tyrimų metu ir yra laikomas būdingu tik atskirai rūšiai.

Nėra patirties apie DuoTrav poveikį akyje esant uždegiminiams procesams, taip pat esant neovaskulinei, uždaro kampo, siauro kampo ar įgimtai glaukomai, ir tik ribota patirtis esant skydliaukės patologijos sukeltai oftalmopatijai, atviro kampo glaukomai liginiams su implantuotu intraokuliniu lęšiu ir pigmentinei arba pseudoeksfoliacinei glaukomai.

Gydymo prostaglandino F_{2α} analogais metu buvo geltonosios dėmės edemos atvejų. Liginams be lęšiuo, liginams su dirbtiniu lęšiu, kuriems yra plyšusi užpakalinė lęšiuo kapsulė arba implantuotas priekinės kameros lęšis, arba liginams su žinomais rizikos faktoriais cistinės makulos edemos išsivystymui, DuoTrav naudoti rekomenduojama atsargiai.

Liginiai, su žinomais rizikos faktoriais irito ar uveito išsivystymui, bei pacientai, kuriems yra aktyvus intraokulinis uždegimas, DuoTrav turi naudoti atsargiai.

Pagalbinės medžiagos

DuoTrav sudėtyje yra propilenglikolio, kuris gali sudirginti odą.

DuoTrav sudėtyje yra makrogolglicerolio hidroksisterato 40, kuris gali sukelti odos reakcijas.

Ligoniams turi būti nurodyta prieš lašinant DuoTrav išsiimti kontaktinius lęšius ir po DuoTrav sulašinimo, prieš įsidedant lęšius, palaukti 15 minučių (žr. 4.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Travoprosto ir timololio sąveikos su kitais konkrečiais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Kai beta adrenoblokatorių tirpalas akims naudojamas kartu su geriamaisiais kalcio kanalo blokatoriais arba beta adrenoblokatoriais, antiaritmikais (įskaitant amjodaroną), širdį veikiančiais glikozidais, parasimpatomimetikais arba guanetidinu, yra galimybė, kad papildomas poveikis pasireikš hipotonija arba ženkliu bradikardija.

Vartojant beta adrenoblokatorius gali sustiprėti hipertenzija po staigaus klonidino vartojimo nutraukimo.

Buvo gauta pranešimų apie sustiprėjusius sisteminės beta adrenoreptorių blokados požymius (pvz., sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį, depresiją) ligonius gydant CYP2D6 inhibitoriais (pvz., chinidino, fluoksetino, paroksetino) ir timololio deriniu.

Yra duomenų apie midriazės atvejus, retkarčiais pasireiškiančius vienu metu vartojant į akis lašinamus beta adrenoblokatorius ir adrenalina (epinefriną).

Beta adrenoblokatoriai gali sustiprinti hipoglikeminį diabetui gydyti naudojamų vaistinių preparatų poveikį. Beta adrenoblokatoriai gali maskuoti hipoglikemijos požymius ir simptomus (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

DuoTrav neturi naudoti vaisingo amžiaus moterys, nebent jos naudotų tinkamas kontracepcijos priemones (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Travoprostas sukelia kenksmingą farmakologinį poveikį nėščiosioms ir (arba) vaisiui bei naujagimiui.

Duomenų apie DuoTrav ar atskirų veikliųjų medžiagų vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Timololio nerekomenduojama vartoti nėščioms moterims, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Epidemiologiniai per burną vartojamų beta adrenoblokatorių tyrimai neparodė įtakos apsigimimams, tačiau nustatytas vaisiaus augimo sulėtėjimo pavojus. Be to, iki gimdymo vartojant beta adrenoblokatorius užregistruoti naujagimių beta adrenoreptorių blokados požymiai ir simptomai (t. y. bradikardija, hipotenzija, kvėpavimo sutrikimas ir hipoglikemija). Jeigu DuoTrav vartojamas iki gimdymo, pirmosiomis gyvenimo dienomis naujagimį reikia atidžiai stebėti.

DuoTrav nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Informacijos, kaip sumažinti sisteminę absorbciją, žr. 4.2 skyriuje.

Žindymas

Nėra žinoma, ar travoprostas iš akių lašų patenka į moters pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad travoprostas ir jo metabolizmo produktai į pieną patenka. Timololio išsiskiria į motinos pieną ir žindomam kūdikiui gali atsirasti sunkių nepageidaujamų reakcijų. Vis dėlto akių lašuose esančios gydamosios timololio dozės yra tokios mažos, kad mažai tikėtina, jog į motinos pieną patektų toks timololio kiekis, dėl kurio kūdikiui pasireikštų klinikiniai beta adrenoreceptorių blokados simptomai. Informacijos, kaip sumažinti sisteminę absorbciją, žr. 4.2 skyriuje.

Moterims, žindančioms kūdikius, DuoTrav vartoti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie DuoTrav poveikį žmonių vaisingumui. Atliekant tyrimus su gyvūnais travoprosto ar timololio poveikio vaisingumui nestebėta duodant dozes, atitinkamai iki 75 kartų didesnes už didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę akims, kadangi reikšmingo timololio poveikio skiriant šias dozes, nenustatyta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

DuoTrav gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Kaip ir vartojant kitus akių lašus, regėjimas laikinai gali tapti neryškus ar kitaip sutrikti. Jei sulašinus lašus regėjimas tampa neryškus, prieš vairuodamas ar valdydamas mechanizmus ligonis turi palaukti, kol regėjimas pasidarys ryškus. DuoTrav gali sukelti haliucinacijas, galvos svaigimą, nervingumą ir (arba) nuovargį (žr. 4.8 skyrių), kurie gali paveikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei pasireiškia šie simptomai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 2170 DuoTrav gydytų ligonių, metu dažniausiai stebima su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija buvo akių hiperemija (12,0%).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujami reiškiniai, išvardyti žemiau pateiktoje lentelėje, buvo pastebėti atliekant klinikinius tyrimus arba pateikus vaistinių preparatų rinkai. Jie išvardyti pagal organų sistemų klases ir suklasifikuoti pagal dažnį: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami reiškiniai pateikiami mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažni	Padidėjęs jautrumas
Psichikos sutrikimai	Reti	Nervingumas
	Dažnis nežinomas	Haliucinacijos*, depresija
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažni	Galvos svaigimas, galvos skausmas
	Dažnis nežinomas	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas (insultas), apalpinimas, parestezija
Akių sutrikimai	Labai dažni	Akių hiperemija
	Dažni	Taškinis keratitas, akies skausmas, regėjimo sutrikimas, neryškus matymas, akies sausumas, akies niežėjimas, nemalonus pojūtis akyje, akies dirginimas
	Nedažni	Keratitas, iritas, konjunktyvitas, priekinės kameros uždegimas, blefaritas, šviesos baimė, sumažėjęs regėjimo aštrumas, astenopija, akių patinimas, padidėjęs ašarojimas, voko paraudimas, blakstienų augimas, akių alergija, junginės paburkimas, vokų paburkimas
	Reti	Ragenos erozija, meibomianitas, junginės kraujosruva, akies voko krašto nušašimas, trichiazė, distichiazė
	Dažnis nežinomas	Geltonosios dėmės paburkimas, akių vokų nusileidimas, ragenos pažeidimas, voko vagelės pagilėjimas, rainelės hiperpigmentacija
Širdies sutrikimai	Nedažni	Bradikardija
	Reti	Aritmija, nereguliarus širdies plakimas
	Dažnis nežinomas	Širdies nepakankamumas, tachikardija, krūtinės skausmas, palpitacija
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažni	Hipertenzija, hipotenzija
	Dažnis nežinomas	Periferinė edema
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažni	Dispneja, sekreto išsiskyrimas iš nosies į gerklę
	Reti	Disfonija, bronchų spazmas, kosulys, ryklės sudirginimas, burnos ir ryklės skausmas, nemalonus pojūtis nosyje
	Dažnis nežinomas	Astma
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnis nežinomas	Disgeuzija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Reti	Alanininės aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni	Kontaktinis dermatitas, hipertrichozė, odos hiperpigmentacija (aplink akis)
	Reti	Dilgėlinė, odos spalvos pokytis, nuplikimas
	Dažnis nežinomas	Bėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Reti	Galūnių skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Reti	Pakitusi šlapimo spalva
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reti	Troškulys, nuovargis

* nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant timololio.

Kiti nepageidaujami reiškiniai, siejami su viena iš vaistinio preparato veikliųjų medžiagų ir galintys pasireikšti, gydant DuoTrav:

Travoprostas

Organų sistemos klasė	MedDRA rekomenduojamas terminas
Imuninės sistemos sutrikimai	Sezoninė alergija
Psichikos sutrikimai	Nerimas, nemiga
Akių sutrikimai	Uveitas, junginės folikulai, išskyros iš akių, periorbitalinė edema, akių vokų niežėjimas, voko išvirtimas, katarakta, iridociklitas, paprastoji akių pūslelinė, akies uždegimas, fotopsija, akių vokų egzema, aureolių matymas, akies hipestezija, priekinės kameros pigmentacija, midriazė, blakstienų hiperpigmentacija, blakstienų storėjimas, regėjimo lauko defektas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Svaigimas (<i>vertigo</i>), ūžesys
Kraujagyslių sutrikimai	Sumažėjęs diastolinis kraujospūdis, padidėjęs sistolinis kraujospūdis
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Astmos pasunkėjimas, alerginis rinitas, kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimai, nosies kongestija, nosies sausumas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pepsinės opos suaktyvėjimas, virškinimo trakto sutrikimai, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, burnos sausumas, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos lupimasis, pažeista plaukų struktūra, alerginis dermatitas, plaukų spalvos pokyčiai, madarozė, niežėjimas, neįprastas plaukų augimas, eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų ir kaulų skausmas, artralgija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dizurija, šlapimo nelaikymas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija
Tyrimai	Prostatos specifinio antigeno padidėjimas

Timololis

Kaip ir kiti į akis lašinami vaistiniai preparatai, timololis absorbuojamas į sisteminę kraujotaką, todėl gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis, panašus į tuos, kaip ir vartojant sisteminio poveikio beta adrenoblokatorių vaistinius preparatus. Nurodytos papildomos nepageidaujamos reakcijos apima reakcijas, būdingas į akis vartojamų beta adrenoblokatorių klasei. Vietiškai vartojant akims sisteminio poveikio NRV dažnis mažesnis negu vaistinį preparatą vartojant sistemiškai. Informacijos, kaip sumažinti sisteminę absorbciją, žr. 4.2 skyriuje.

Organų sistemos klasė	MedDRA rekomenduojamas terminas
Imuninės sistemos sutrikimai	Sisteminės alerginės reakcijos, įskaitant angioneurozinę edemą, dilgėlinę, lokalių ir išplitusių išbėrimą, niežulį, anafilaksiją
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija
Psichikos sutrikimai	Haliucinacijos, nemiga, košmariški sapnai, atminties praradimas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos smegenų išemija, generalizuotos miastenijos (<i>myasthenia gravis</i>) požymių ir simptomų sustiprėjimas
Akių sutrikimai	Akių sudirginimo požymiai ir simptomai (pvz., deginimas, dilginimas, niežėjimas, ašarojimas, paraudimas), gyslainės atšoka po filtravimo operacijos (žr. 4.4 skyrių), sumažėjęs ragenos jautrumas, diplopija
Širdies sutrikimai	Edema, stazinis širdies nepakankamumas, atrioventrikulinė blokada, širdies sustojimas
Kraujagyslių sutrikimai	<i>Raynaud</i> sindromas, plaštakų ir pėdų šalimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas, dispepsija, viduriavimas, burnos sausmė, pilvo skausmas, vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Į žvynelinę panašus bėrimas arba žvynelinės pasunkėjimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų skausmas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Seksualinė disfunkcija, sumažėjęs lytinis potraukis
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas [naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Vietiškas DuoTrav perdozavimas ar jo sukeliamas toksiškumas yra mažai tikėtinas.

Netyčinio nurijimo atveju galimi sisteminės beta adrenoreptorių blokados sukelti perdozavimo simptomai yra bradikardija, hipotonija, bronchų spazmai ir širdies nepakankamumas.

Perdozavus DuoTrav gydymas turi būti simptominis ir palaikomasis. Timololis dializuojasi blogai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - vaistiniai preparatai akių ligoms gydyti-antiglaukominiai ir vyzdį siaurinantys vaistiniai preparatai. ATC kodas - S01ED51.

Veikimo mechanizmas

DuoTrav sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos: travoprostas ir timololio maleatas. Šios dvi medžiagos mažina akispūdį vienas kitą papildančiais veikimo mechanizmais ir jų bendras akispūdį mažinantis poveikis yra didesnis nei kiekvienos iš šių medžiagų atskirai.

Travoprostas, prostaglandino $F_{2\alpha}$ analogas, yra pilnas agonistas, kuris yra labai selektyvus ir pasižymi dideliu afinitetu prostaglandinų FP receptoriams, akispūdį mažina didindamas vandeninio skysčio nutekėjimą per trabekulinį tinklą ir uveoskleraliniu keliu. Akispūdžio mažėjimas žmogui prasideda maždaug per 2 valandas po sulašinimo, o maksimalus poveikis pasiekiamas po 12 valandų. Po vienos dozės akispūdis išlieka sumažėjęs ilgiau kaip 24 valandas.

Timololis yra neselektyvus adrenoblokatorius, neturintis jokio svarbesnio simpatomimetinio, tiesioginio miokardą slopinančio ar membranas stabilizuojančio poveikio. Tonografijos ir fluorofotometrijos tyrimai su žmonėmis leidžia manyti, kad pagrindinis poveikis yra susijęs su sumažėjusia vandeninio skysčio sekrecija ir nežymiu skysčio nutekėjimo padidėjimu.

Antrinė farmakologija

Travoprostas žymiai pagerino regos nervo disko kraujotaką triušiams, skiriant jį vietiškai į akis 7 dienas (1,4 mikrogramų, vieną kartą per dieną).

Farmakodinaminis poveikis

Klinikinis poveikis

Dvylikos mėnesių kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo ligoniai, sergantys atviro kampo glaukoma arba akių hipertenzija, ir kurių pradinis vidutinis akispūdis buvo 25-27 mmHg, DuoTrav dozė, lašinama vieną kartą per parą, ryte, akispūdį vidutiniškai sumažino 8-10 mmHg. Visais laiko momentais ir visų vizitų metu buvo nustatyta, kad lašinant DuoTrav vidutinis akispūdis mažinantis efektas buvo neprastesnis nei vartojant latanoprostą 50 mikrogramų/ml + timololį 5 mg/ml.

Trijų mėnesių kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo ligoniai, sergantys atviro kampo glaukoma arba akių hipertenzija, ir kurių pradinis vidutinis akispūdis buvo 27-30 mmHg, DuoTrav dozė, lašinama vieną kartą per parą, ryte, akispūdį vidutiniškai sumažino 9-12 mmHg; tai yra iki 2 mmHg daugiau, nei vieną kartą per dieną, vakare, lašinant travoprostą 40 mikrogramų/ml, ir 2-3 mmHg daugiau, nei du kartus per parą lašinant timololį 5 mg/ml. Viso tyrimo ir visų vizitų metu buvo nustatytas statistiškai didesnis rytinio vidutinio akispūdžio (08:00, 24 val. po paskutinės DuoTrav dozės) sumažėjimas nei lašinant travoprostą.

Dviejų trijų mėnesių trukmės kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo ligoniai, sergantys atviro kampo glaukoma arba akių hipertenzija, ir kurių pradinis vidutinis akispūdis buvo 23-26 mmHg, DuoTrav dozė, lašinama vieną kartą per parą, ryte, akispūdį vidutiniškai sumažino 7-9 mmHg. Vidutinio akispūdžio sumažėjimo efektas buvo neprastesnis, nors skaitine išraiška ir žemesnis, nei tuo atveju, kai buvo gydoma travoprostu 40 mikrogramų/ml doze vieną kartą per parą vakare ir timololio 5 mg/ml doze vieną kartą per parą ryte.

6 savaites trukusio kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu su pacientais, kurie sirgo atviro kampo glaukoma arba akių hipertenzija, kurių pradinis vidutinis akispūdis buvo 24-26 mmHg, DuoTrav (su konservantu polikvaterniu-1) dozė, lašinama vieną kartą per parą, ryte, akispūdį vidutiniškai sumažino 8 mmHg, ekvivalentiškai DuoTrav (su konservantu benzalkonio chloridu).

Visi kriterijai, pagal kuriuos tiriamieji buvo įtraukti į tyrimą, išskyrus akispūdžio dydį tyrimo pradžioje ir atsaką į prieš tai buvusį akispūdį mažinantį gydymą, visų tyrimų metu buvo vienodi. Klinikiniuose DuoTrav tyrimuose dalyvavo negydyti ir gydymą gavę liginiai. Nepakankamas atsakas į gydymą vienu vaistiniu preparatu nebuvo įtraukimo į tyrimą kriterijus.

Turimi duomenys leidžia manyti, kad vakarinė dozė galėtų turėti tam tikrų privalumų mažinant akispūdį. Rekomenduojant lašinti vaistinius preparatus ryte, o ne vakare, reikėtų atsižvelgti į patogumą ligoniui, ir tai, kuriuo metu jis geriau laikysis nustatyto režimo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Travoprostas ir timololis yra absorbuojami per rageną. Travoprostas yra vaistinio preparato pirmtakas, kuris ragenoje esterio hidrolizės būdu greitai virsta į aktyvią laisvąją rūgštį. 5 dienas vieną kartą per parą lašinant DuoTrav PQ sveikiems žmonėms (N=22), daugumai jų (94,4%) plazmos mėginiuose laisvos travoprosto rūgšties nerasta, jos paprastai neaptikta ir praėjus valandai po sulašinimo. Tais atvejais, kai jos buvo rasta (kiekybinės analizės tikslumas $\geq 0,01$ ng/ml), koncentracijos siekė nuo 0,01 iki 0,03 ng/ml. Vartojant DuoTrav vieną kartą per parą, vidutinė stabili timololio koncentracija C_{max} buvo 1,34 ng/ml, o T_{max} buvo maždaug 0,69 val. po sulašinimo.

Pasiskirstymas

Laisvosios travoprosto rūgšties koncentracija gyvūnų vandeniniame skystyje gali būti išmatuota per kelias pirmąsias valandas, o žmonių plazmoje tik per pirmąją valandą po DuoTrav sulašinimo. Timololio koncentracija žmonių vandeniniame skystyje ir plazmoje gali būti išmatuojama iki 12 valandų po DuoTrav sulašinimo.

Biotransformacija

Metabolizmas yra pagrindinis travoprosto ir aktyvios laisvosios rūgšties pašalinimo būdas. Sisteminio metabolizmo būdas yra toks pat kaip endogeninio prostaglandino $F_{2\alpha}$, kuris pasižymi 13-14 dvigubos jungties redukcija, 15-hidroksilo oksidacija ir viršutinės šoninės grandinės β oksidaciniu skilimu.

Timololis metabolizuojamas dviem būdais. Vienu atveju nuo tiadiazolo žiedo atskiriama šoninė etanolamino grandinė, o kitu-atskiriama šoninė etanolio grandinė, esanti ant morfolino azoto atomo, ir antra panaši šoninė grandinė su prie azoto atome esančia karbonilo grupe. Timololio pusinės eliminacijos laikas $t_{1/2}$ plazmoje yra 4 valandos po DuoTrav sulašinimo į akis.

Eliminacija

Laisvoji travoprosto rūgštis ir jos metabolizmo produktai daugiausia šalinami per inkstus. Mažiau kaip 2% į akį sulašintos travoprosto dozės rasta laisvosios rūgšties pavidalu šlapime. Timololis ir jo metabolizmo produktai pirmiausia šalinami per inkstus. Apie 20% timololio dozės pašalinama su šlapimu nepakitusi, o likusi dalis pašalinama su šlapimu kaip metabolitai.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimuose su beždžionėmis buvo nustatyta, kad DuoTrav, lašinamas du kartus per parą, sukėlė voko plyšio ir rainelės pigmentacijos padidėjimą, panašų į tą, kurį sukelia į akis lašinami prostanoidai.

DuoTrav, kuriame yra konservanto polikvaternio-1, palyginti su akių lašais, kuriuose yra konservanto benzalkonio chlorido, sukelia minimalų akies paviršiaus toksiškumą kultūrintoms žmogaus ragenos ląstelėms ir vietiskai lašinant į triušių akis.

Travoprostas

Vienerius metus du kartus per parą lašinant iki 0,012% koncentracijos travoprostą į dešinę beždžionių akį, sisteminio toksiškumo nenustatyta.

Travopresto reprodukcinio toksiškumo tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis, pelėmis ir triušiais, naudojant sisteminiu būdu. Gauti duomenys yra susiję su FP receptorių agonistų veikimu gimdoje ir pasireiškia labai ankstyvu embrionų mirtingumu, postimplantaciniu persileidimu ir toksiškumu vaisiui. Skiriant sistemškai travoprostą organogenezės fazėje dozėmis daugiau kaip 200 kartų didesnėmis už klinikinę nėščioms žiurkėms, jų vaisiams padaugėjo išsigimimų. Nėščių žiurkių, kurioms buvo įvesta ³H radioaktyvaus travopresto, vaisiaus vandenyse ir audiniuose buvo užfiksuotas silpnas radioaktyvumas. Reprodukcijos ir vystymosi tyrimų metu, naudojant 1,2-6 kartus už klinikinę (iki 25 pg/ml) didesnes travopresto dozes, buvo stebėti dažni žiurkių ir pelių persileidimai (atitinkamai 180 pg/ml ir 30 pg/ml plazmos).

Timololis

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo vartojant timololį, ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Reprodukcinio toksiškumo tyrimų su timololiu metu buvo nustatyta vėluojanti žiurkių vaisiaus osifikacija be nepageidaujamo poveikio postnataliniam vystymuisi (dozės 7000 kartus didesnės už klinikines dozes) ir padidėjusi triušių vaisiaus rezorbcija (dozės 14000 kartų didesnės už klinikines dozes).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polikvaternis-1
Manitolis (E421)
Propilenglikolis (E1520)
Makrogolglicerolio hidroksisteratas 40 (HCO-40)
Boro rūgštis
Natrio chloridas
Natrio hidroksidas ir (arba) vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui)
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Pirmą kartą atidarius, po 4 savaičių išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

2,5 ml ovalus polipropileno (PP) arba mažo tankio polietileno (MTPE) buteliukas su PP arba MTPE lašinio kamščiu ir užsukamuoju PP dangteliu, supakuotas apsauginiame maišelyje.

Dėžutės su 1, 3 arba 6 buteliukais.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/338/001-6

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. balandžio 24 d.

Paskutinio perregistravimo data 2010 m. spalio 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AD), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje, pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIENO 2,5 ml BUTELIUKO DĖŽUTĖ, TRIJŲ 2,5 ml BUTELIUKŲ DĖŽUTĖ, ŠEŠIŲ 2,5 ml BUTELIUKŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DuoTrav 40 mikrogramų/ml + 5 mg/ml akių lašai (tirpalas)
travoprostum/timololum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekiename ml tirpalo yra 40 mikrogramų travoprosto ir 5 mg timololio (timololio maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtis: polikvaternis-1, manitolis (E421), propilenglikolis (E1520), makrogolglicerolio hidrosisteratas 40 (HCO-40), boro rūgštis, natrio chloridas, natrio hidroksidas ir (arba) vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui), išgrynintas vanduo.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Akių lašai (tirpalas)

1 x 2,5 ml

3 x 2,5 ml

6 x 2,5 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti ant akių

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Išmesti praėjus 4 savaitėms po pirmojo atidarymo.

Atidaryta:

Atidaryta (1):

Atidaryta (2):

Atidaryta (3):

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

duotrav

17 UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18 UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
BUTELIUKO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

DuoTrav 40 mikrogramų/ml + 5 mg/ml akių lašai
travoprostum/timololum
Vartoti ant akių

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Atidaryti čia

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Išmesti praėjus 4 savaitėms po pirmojo atidarymo.
Atidaryta

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

APSAUGINIS MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

DuoTrav 40 mikrogramų/ml + 5 mg/ml akių lašai
travoprostum/timololum

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Išmesti praėjus 4 savaitėms po pirmojo atidarymo.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

DuoTrav 40 mikrogramų/ml + 5 mg/ml akių lašai (tirpalas) travoprostas/timololis (*travoprostum/timololum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra DuoTrav ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant DuoTrav
3. Kaip vartoti DuoTrav
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti DuoTrav
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra DuoTrav ir kam jis vartojamas

Akių lašų tirpalas DuoTrav yra dviejų veikliųjų medžiagų (travoprosto ir timololio) derinys. Travoprostas yra prostaglandino analogas, kuris didina vandeningo skysčio ištekėjimą iš akies, taip mažindamas akispūdį. Timololis yra beta adrenoblokatorius, mažinantis skysčio gamybą akyje. Šios dvi medžiagos veikia kartu, mažindamos akispūdį.

DuoTrav akių lašai yra skirti mažinti akispūdį ir skirti naudoti suaugusiesiems, įskaitant senyvo amžiaus asmenis. Per didelis akispūdis gali sukelti ligą, vadinamą glaukoma.

2. Kas žinotina prieš vartojant DuoTrav

DuoTrav vartoti negalima

- jeigu yra alergija travoprostui, prostaglandinams, timololiui, beta adrenoblokatoriams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje),
- jei sergate arba esate sirgę kvėpavimo sutrikimu, pvz., astmą, sunkų lėtinį obstrukcinį bronchitą (sunkią plaučių ligą, galinčią sukelti švokštimą kvėpuojant, apsunkinti kvėpavimą ir (arba) sukelti ilgai nepraeinantį kosulį) ar kitų kvėpavimo problemų,
- jei sunkiai sergate šienlige,
- jei jums sulėtėjęs širdies ritmas, yra širdies nepakankamumas ar širdies ritmo sutrikimų (nereguliarus širdies plakimas),
- jei susidrumstęs skaidrus jūsų akies paviršius.

Jei jums galioja kuri nors iš aukščiau nurodytų sąlygų, būtina pasitarti su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti DuoTrav, jeigu sergate ar esate sirgę šiomis ligomis:

- išeminė širdies liga (simptomai gali būti krūtinės skausmas ar spaudimas, pasunkėjęs kvėpavimas ar dusulys), širdies nepakankamumas, žemas kraujospūdis,
- širdies ritmo sutrikimai, pavyzdžiui, retas širdies plakimas,
- kvėpavimo problemos, astma arba lėtinė obstrukcinė plaučių liga,
- kraujotakos sutrikimas (pvz., *Raynaud* liga arba *Raynaud* sindromas),
- cukrinis diabetas (nes timololis gali maskuoti cukraus kiekio sumažėjimo kraujyje požymius ir simptomus),
- pernelyg aktyvi skydliaukės veikla (nes timololis gali maskuoti skydliaukės ligų požymius ir simptomus),
- išplitusi miastenija (lėtinis nervų sutrikimo sukeltas raumenų silpnumas),
- buvo atlikta kataraktos operacija,
- akių uždegimu.

Jei Jums reikalinga kokia nors operacija, pasakykite gydytojui, kad vartojate DuoTrav, nes timololis gali pakeisti kai kurių anestezijai naudojamų vaistų poveikį.

Jei vartojant DuoTrav prasideda kokia nors stipri alerginė reakcija (odos išbėrimas, akies paraudimas arba niežėjimas), nesvarbu dėl kokios priežasties, gydymas adrenalinu gali būti ne toks veiksmingas. Todėl svarbu pasakyti gydytojui, kad vartojate DuoTrav, prieš Jums skiriant bet kokį gydymą.

DuoTrav gali pakeisti rainelės (spalvotos akies dalies) spalvą. Šis pasikeitimas gali būti negrįžtamas.

Dėl DuoTrav blakstienos gali pasidaryti ilgesnės, storesnės, pasidaryti sodresnė jų spalva, jų padaugėti, ant vokų gali pradėti neišprastai augti plaukai.

Travoprostas gali būti absorbuojamas per odą, todėl jo negalima vartoti nėščioms ir planuojančioms pastoti moterims. Jei vaisto patektų ant odos, tą vietą būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti.

Vaikams

DuoTrav negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų asmenims.

Kiti vaistai ir DuoTrav

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

DuoTrav gali veikti kitus Jūsų vartojamus vaistus, įskaitant kitus glaukomos gydymui vartojamus akių lašus, arba būti jų veikiamas. Jeigu vartojate arba ruošiatės vartoti vaistus, mažinančius kraujospūdį, vaistus širdžiai, įskaitant chinidiną (naudojamas širdies ligoms ir tam tikrų rūšių maliarijai gydyti), vaistus cukriniam diabetui gydyti arba antidepresantus fluoksetiną ar paroksetiną, pasakykite apie tai gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nevartokite DuoTrav, jei esate nėščia, nebent gydytojas nuspręstų, kad turite šio vaisto vartoti. Jei galite pastoti, turite naudoti tinkamą kontraceptinę priemonę kol vartosite šį vaistą.

Nevartokite DuoTrav, jei maitinate krūtimi. DuoTrav gali patekti į pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Įsilašinus DuoTrav, kurį laiką regėjimas gali būti neryškus. Kai kuriems pacientams DuoTrav taip pat gali sukelti haliucinacijas, galvos svaigimą, nervingumą ar nuovargį.

Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol visi šie poveikiai praeis.

DuoTrav sudėtyje yra makroglicerolio hidroksisterato ir propilenglikolio, kurie gali sukelti odos reakcijas ir sudirginimą.

3. Kaip vartoti DuoTrav

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

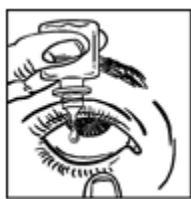
Rekomenduojama dozė yra vienas lašas į gydomą akį arba akis vieną kartą per parą- ryte arba vakare. Kiekvieną dieną lašinkite tuo pačiu laiku.

DuoTrav lašinkite į abi akis tik tuo atveju, jei taip daryti nurodė gydytojas.

DuoTrav vartokite tik kaip akių lašus.



1



2



3



4

- Pradėdami naudoti naują buteliuką, prieš pat vartojimą praplėškite apsauginį maišelį (1 pav.), išimkite buteliuką ir etiketėje, tam skirtoje vietoje, užsirašykite atidarymo datą.
- Įsitikinkite, kad turite veidrodį.
- Nusiplaukite rankas.
- Atsukite buteliuko dangtelį.
- Laikykite žemyn nukreiptą buteliuką tarp nykščio ir kitų pirštų.
- Atverskite galvą. Švarių pirštu atitraukite apatinį voką žemyn taip, kad tarp jo ir akies susidarytų „griovelis“. Į jį pateks lašas (2 pav.).
- Priartinkite buteliuko lašintuvo viršūnelę prie akies. Jei reikia naudokitės veidrodžiu.
- Nelieskite lašintuvu akies, voku, aplink esančių ar kitų paviršių. Nuo jų į lašus gali patekti infekcija.
- Švelniai spausdami buteliuką išlašinkite vieną DuoTrav lašą (3 pav.). Jei lašas nepataikė į akį, bandykite dar kartą.
- Sulašinę DuoTrav, pirštu užspauskite akies kampą prie nosies ir dvi minutes palaikykite (4 pav.). Tai padeda išvengti DuoTrav patekimo į kitus organizmo audinius.
- Jei turite lašinti DuoTrav į abi akis, tokiu pačiu, aukščiau nurodytu, būdu įsilašinkite jo į kitą akį.
- Pavartoję iš karto sandariai užsukite buteliuko dangtelį.
- Vienu metu naudokite tik vieną buteliuką. Neatidarykite apsauginio maišelio, kol nesiruošiate lašintis lašų.

DuoTrav vartokite tiek laiko, kiek nurodė Jums gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę DuoTrav dozę?

Jei į akį pateko per daug DuoTrav lašų, nuplaukite akį šiltu vandeniu. Nelašinkite daugiau iki kito įprastinio lašinimo laiko.

Pamiršus pavartoti DuoTrav

Pamiršus susilašinti DuoTrav, susilašinkite kitą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Dozė turi neviršyti vieno lašo į gydomą akį per parą.

Nustojus vartoti DuoTrav

Jei nustojote lašinti DuoTrav nepasitarę su savo gydytoju, akispūdis Jūsų akyse nebus mažinamas ir tai gali sukelti regėjimo praradimą.

Jei lašinatės ir kitus akių lašus tuo pačiu metu kaip DuoTrav, tarp DuoTrav ir kitų lašų lašinimo turi praėti ne mažiau kaip 5 minutės.

Jei nešiojate minkštuosius kontaktinius lęšius, nenaudokite lašų, kai lęšius esate įsidėję. Sulašinę lašus, 15 minučių palaukite prieš lęšius vėl įsidėdami.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jei poveikiai nėra stiprūs, galima ir toliau vartoti šiuos lašus. Jeigu jums dėl ko nors neramu, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Nenutraukite DuoTrav vartojimo, nepasitarę su savo gydytoju.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10)

Poveikis akims

Akies paraudimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10)

Poveikis akims

Akies paviršiaus uždegimas su paviršiaus pažeidimu, akies skausmas, neryškus matymas, nenormalus regėjimas, akių sausumas, akies niežėjimas, nemalonūs pojūtis akyje, akies dirginimo požymiai ir simptomai (pvz., deginimas, gėlimas).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100)

Poveikis akims

Akies paviršiaus uždegimas, akies vokų uždegimas, junginės paburkimas, padidėjęs blakstienų augimas, rainelės uždegimas, akies uždegimas, jautrumas šviesai, pablogėjusi rega, akių nuovargis, akių alergija, akių patinimas, sustiprėjęs ašarojimas, vokų paraudimas, vokų spalvos pokytis, odos patamsėjimas (aplink akis).

Bendras šalutinis poveikis

Alerginė reakcija į veikliąją medžiagą, svaigulys, galvos skausmas, padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis, dusulys, per stiprus plaukų augimas, sekreto išsiskyrimas iš nosies į gerklę, odos uždegimas ir niežulys, širdies plakimo suretėjimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000)

Poveikis akims

Akies paviršiaus suplonėjimas, akies vokų liaukų uždegimas, akies kraujagyslių trūkimas, akių vokų nušašimas, nenormali blakstienų padėtis, nenormalus blakstienų augimas.

Bendrieji šalutiniai poveikiai

Nervingumas, nenormalus širdies plakimas, plaukų slinkimas, balso sutrikimai, kvėpavimo pasunkėjimas, kosulys, gerklės dirginimas, dilgėlinė, nenormalūs kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys, odos spalvos pokytis, troškulys, nuovargis, nemalonus pojūtis nosies viduje, šlapimo spalvos pokytis, plaštakų ir pėdų skausmas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Poveikis akims

Nusileidęs vokas (akis nuolat pusiau užmerktas), įdubusios akys (akys atrodo labiau įdubę), pakitusi rainelės spalva (spalvota akies dalis).

Bendras šalutinis poveikis

Bėrimas, širdies nepakankamumas, krūtinės skausmas, insultas, nualpimas, depresija, astma, padidėjęs širdies susitraukimų dažnis, sustingimo arba dilgčiojimo pojūtis, palpitacija (širdies plakimo pojūtis), kojų patinimas, blogo skonio pojūtis.

Be to:

DuoTrav yra dviejų veikliųjų medžiagų, travoprosto ir timololio, derinys. Kaip ir kiti į akis vartojami vaistai, travoprostas ir timololis (beta adrenoblokatoriai) absorbuojami į kraują. Dėl šios priežasties gali pasireikšti šalutinis poveikis, panašus į tuos, kurie pasireiškia vartojant geriamų arba leidžiamų beta adrenoblokatorių. Vartojant į akis, šalutinio poveikio dažnis mažesnis, nei vaistus geriant ar leidžiant.

Žemiau pateiktas šalutinis poveikis apima reakcijas, nustatytas žmonėms, vartojusiems akims skirtų beta adrenoblokatorių klasės vaistus ar tik travoprosto.

Poveikis akims

Akies voko uždegimas, ragenos uždegimas, po tinklaine esančio sluoksnio, kuriame išsidėsčiusios kraujagyslės, atšoka po filtravimo operacijos, galinti sukelti regos sutrikimus, sumažėjęs ragenos jautrumas, ragenos erozija (akies obuolio priekinio sluoksnio pažeidimas), dvejinimasis, išskyros iš akių, patinimas aplink akis, voko niežulys, neįprastas voko išsivertimas į išorę su paraudimu, sudirgimas ir gausus ašarojimas, regėjimo neryškumas (akies lęšiuko drumstumo požymiai), akies dalies patinimas (akies obuolio kraujagyslinio dangalo), akių vokų egzema, aureolių matymas, sumažėjęs akies jautrumas, pigmentacija akies viduje, išsiplėtę vyzdžiai, pakitusi blakstienų spalva, blakstienų sandaros pasikeitimas, netaisyklingas regos laukas.

Bendras šalutinis poveikis

Ausų ir labirintų sutrikimai: galvos svaigimas su sukimosi pojūčiu, spengimas ausyse.

Širdies ir kraujotakos sutrikimai: retas pulsas, palpitacija, edema (skysčių kaupimasis), širdies ritmo arba plakimo dažnio pokyčiai, širdies nepakankamumas (širdies liga, kuria sergant patiriamas dusulys ir dėl skysčių kaupimosi tinsta pėdos ir kojos), širdies ritmo sutrikimo rūšis, širdies smūgis, žemas kraujospūdis, *Raynaud* sindromas, plaštakų ir pėdų šalimas, sumažėjęs kraujo tiekimas į smegenis.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai: plaučiuose esančių kvėpavimo takų susiaurėjimas (daugiausia pasireiškia lignoniams, jau sergantiems šių kvėpavimo takų liga), sloga ar užgulta nosis, čiaudulys (dėl alergijos), apsunkintas kvėpavimas, kraujavimas iš nosies, nosies sausumas.

Nervų sistemos ir bendrieji sutrikimai: sunkumas užmigti (nemiga), košmarai, atminties praradimas, haliucinacijos, jėgų ir energijos netekimas, nerimas (perdėtas emocinis nuovargis).

Virškinimo trakto sutrikimai: skonio pojūčio sutrikimas, pykinimas, skrandžio veiklos sutrikimas, viduriavimas, burnos džiūvimas, pilvo skausmas, vėmimas ir vidurių užkietėjimas.

Alergija: padidėję alerginiai simptomai, išplitusios alerginės reakcijos, įskaitant po oda esančių audinių tinimą, kuris gali pasireikšti veido ir galūnių srityje ir užspausti kvėpavimo takus, todėl gali būti sunku ryti ar kvėpuoti, vietinis arba išplitęs bėrimas, niežulys, sunki staigi gyvybei pavojinga alerginė reakcija.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai: baltos sidabriškos spalvos išbėrimas (į žvynelinę panašus išbėrimas) arba žvynelinės pasunkėjimas, odos lupimasis, nenormali plaukų tekstūra, odos uždegimas su niežtinčiu išbėrimu ir paraudimu, pakitusi plaukų spalva, blakstienų iškritimas, niežėjimas, neįprastas plaukų augimas, odos paraudimas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai: generalizuotos miastenijos (*myasthenia gravis*) (raumenų ligos) požymių ir simptomų sustiprėjimas, neįprasti pojūčiai, pvz., dilgčiojimas, raumenų silpnumas arba nuovargis, ne fizinės veiklos sukeltas raumenų skausmas, sąnarių skausmas.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai: sunkus ir skausmingas šlapinimasis, nevalingas šlapimo nelaikymas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai: seksualinė disfunkcija, susilpnėjęs lytinis potraukis.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai: sumažėjusi cukraus koncentracija kraujyje, padidėjęs prostatos vėžio žymuo.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti DuoTrav

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikykite ne aukštesnėje nei 30 °C temperatūroje.

Norint išvengti infekcijos rizikos, po pirmojo atidarymo praėjus 4 savaitėms, buteliuką reikia išmesti. Kiekvieną kartą prieš pradėdami naudoti naują buteliuką, ant dėžutės ir kiekvieno buteliuko etiketėje tam skirtoje vietoje įrašykite buteliuko atidarymo datą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

DuoTrav sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra travoprostas ir timololis. Kiekviename ml tirpalo yra 40 mikrogramų travoprosto ir 5 mg timololio (timololio maleato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra polikvaternis-1, manitolis (E421), propilenglikolis (E1520), makroglicerolio hidroksisteratas 40, boro rūgštis, natrio chloridas, natrio hidroksidas ar vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui), išgrynintas vanduo. Labai mažas natrio hidroksido ar vandenilio chlorido rūgšties kiekis naudojamas palaikyti normalų rūgštingumą (pH lygį).

DuoTrav išvaizda ir kiekis pakuotėje

DuoTrav yra skystis (skaidrus, bespalvis tirpalas) tiekiamas 2,5 ml plastikiniame buteliuke su užsukamuoju dangteliu. Kiekvienas buteliukas yra apsauginiame maišelyje.

Dėžutės su 1, 3 arba 6 buteliukais.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>