

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

IZBA 30 microgramas/mL colírio, solução

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Um mL de solução contém 30 microgramas de travoprost.

### Excipiente(s) com efeito conhecido

Um mL de solução contém, 7,5 mg propilenoglicol e 2 mg óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40 (HCO-40) (ver secção 4.4.).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Colírio, solução (colírio).

Solução incolor e transparente.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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

Diminuição da pressão intraocular elevada em doentes pediátricos com idades entre os 3 e os 18 anos com hipertensão ocular ou glaucoma pediátrico (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

*Utilização em adultos, incluindo doentes idosos*

A dose é de uma gota de travoprost no saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia. Obtém-se o efeito ótimo se a dose for administrada à noite.

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

No caso de estar a ser utilizado mais de um medicamento tópico oftálmico, os medicamentos devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, 5 minutos.

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

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

### *Compromisso hepático e renal*

Travoprost 30 µg/mL não foi estudado em doentes com insuficiência hepática e renal. No entanto, travoprost 40 µg/mL foi estudado em doentes com insuficiência hepática ligeira a grave e em doentes com insuficiência renal ligeira a grave (depuração da creatinina tão baixa quanto 14 mL/min). Não é necessário qualquer ajuste da dose nestes doentes (ver secção 5.2). Portanto, não se prevê que seja necessário o ajuste de dose na menor concentração de substância ativa.

### *População pediátrica*

IZBA pode ser utilizado em doentes pediátricos com idades entre os 3 e os 18 anos com a mesma posologia utilizada em adultos (ver secção 5.1).

A segurança e eficácia de IZBA em crianças com menos de 3 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica antes dos 3 anos de idade.

### Modo de administração

Para uso oftálmico.

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

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

### **4.3 Contraindicações**

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Alteração da cor dos olhos

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

#### Alterações na zona peri-orbitária e pálpebras

Em estudos clínicos controlados, foram referidos casos de escurecimento da pele na zona peri-orbitária e/ou nas pálpebras, associados à utilização de IZBA, em 0,2% dos doentes.

Foram observadas alterações na zona peri-orbitária e pálpebras, incluindo o encovamento dos sulcos palpebrais com análogos da prostaglandina.

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

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

#### Doentes afáquicos

Foi relatado edema macular durante o tratamento com análogos da prostaglandina F<sub>2α</sub>. Recomenda-se precaução ao utilizar IZBA em doentes afáquicos, pseudofáquicos com cápsula posterior não íntegra ou com lentes de câmara anterior, ou em doentes com fatores de risco conhecidos de edema macular cistoide.

#### Irite / uveíte

Em doentes com fatores de risco conhecidos para irite/uveíte, IZBA deve ser usado com precaução.

#### Contacto com a pele

O contacto da pele com IZBA deve ser evitado, uma vez que foi demonstrada a absorção transdérmica de travoprost em coelhos.

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

#### Lentes de contacto

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

#### Excipientes

IZBA contém propilenoglicol que pode causar irritação na pele.

IZBA contém óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40 que pode causar reações na pele.

#### População pediátrica

Não há dados de segurança a longo prazo disponíveis em populações pediátricas.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

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

### Gravidez

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

### Amamentação

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

### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos do travoprost na fertilidade humana. Os estudos realizados em animais não evidenciaram qualquer efeito na fertilidade para doses superiores a 250 vezes a dose ocular humana máxima recomendada.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de IZBA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Uma turvação transitória da visão assim como outras perturbações visuais podem afetar a capacidade de condução ou de utilização de máquinas. Caso se verifique uma turvação da visão no momento da administração, o doente deve esperar que a visão normalize antes de conduzir ou utilizar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Num ensaio clínico com a duração de 3 meses (N = 442) envolvendo o IZBA como monoterapia, a reação adversa mais frequentemente observado foi a hiperémia do olho (ocular ou conjuntiva) relatada em aproximadamente 12% dos doentes.

### Lista de reações adversas

As reações adversas mencionadas em seguida, consideradas como relacionadas com o tratamento com IZBA em monoterapia, foram classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $>1/100$  a  $<1/10$ ), pouco frequentes ( $>1/1000$  a  $\leq 1/100$ ), raros ( $>1/10000$  a  $\leq 1000$ ) ou muito raros ( $\leq 1/10000$ ). Dentro de cada grupo de frequência da Tabela 1, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1 Travoprost 30 µg/mL colírio, solução**

Sistema de classificação de órgãos	Frequência	Reações adversas
Afeções oculares	Muito frequentes	hiperémia ocular
	Frequentes	olho seco, prurido ocular, desconforto ocular
	Pouco frequentes	queratite punctata, inflamação da câmara anterior, blefarite, dor ocular, fotofobia, acuidade visual reduzida, visão turva, conjuntivite, edema das pálpebras, crostas nas pálpebras, descarga ocular, olheiras, crescimento das pestanas, espessamento das pestanas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	prurido, erupção na pele

As reações adversas mencionadas em baixo, consideradas como relacionadas com o tratamento com travoprost 40 µg/mL colírio, solução (com cloreto de benzalcónio [BAK] ou conservante poliquad) foram classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $> 1/1000$  a  $\leq 1/100$ ), raros ( $> 1/10000$  a  $\leq 1000$ ) ou muito raros ( $\leq 1/10000$ ) e desconhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada agrupamento de frequências na Tabela 2, as reações adversas apresentam-se em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2 Travoprost 40 µg/mL colírio, solução**

Sistema de classificação de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	hipersensibilidade, alergia sazonal
Perturbações do foro psiquiátrico	Desconhecidos	depressão, ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	cefaleia
	Raros	disgeusia, tonturas, perturbação do campo visual
Afeções oculares	Muito frequentes	hiperémia ocular
	Frequentes	hiperpigmentação da íris, dor ocular, desconforto ocular, olho seco, prurido ocular, irritação ocular
	Pouco frequentes	erosão da córnea, uveíte, irite, inflamação da câmara anterior, queratite, queratite punctata, fotofobia, descarga ocular, blefarite, eritema da pálpebra, edema periorbitário, prurido das pálpebras, acuidade visual reduzida, visão turva, hipersecreção lacrimal, conjuntivite, ectrópio, catarata, descamação das margens palpebrais, crescimento das pestanas
	Raros	iridociclite, herpes simples oftálmico, inflamação dos olhos, fotopsia, eczema palpebral, edema conjuntival, visão em halo, folículos conjuntivais, hipoestesia ocular, triquíase, meibomianite, pigmentação da câmara anterior, midríase, astenopia, hiperpigmentação das pestanas, espessamento das pestanas
	Desconhecidos	edema macular, sulco da pálpebra aprofundado
Afeções do ouvido e do labirinto	Desconhecidos	vertigens, zumbidos

Cardiopatas	Pouco frequentes	palpitações
	Raros	frequência cardíaca irregular, frequência cardíaca diminuída
	Desconhecidos	dor torácica, bradicardia, taquicardia, arritmia
Vasculopatas	Raros	tensão arterial diastólica diminuída, tensão arterial sistólica aumentada, hipotensão, hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	tosse, congestão nasal, irritação na garganta
	Raros	dispneia, asma, perturbação respiratória, dor orofaríngea, disfonia, rinite alérgica, secura nasal
	Desconhecidos	agravamento da asma, epistaxe
Doenças gastrointestinais	Raros	úlceras pépticas reativadas, boca seca, perturbação gastrointestinal, obstipação
	Desconhecido	diarreia, dor abdominal, náuseas, vômito
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	hiperpigmentação da pele (periocular), descoloração da pele, textura capilar anormal, hipertricose
	Raros	dermatite alérgica, dermatite de contacto, eritema, erupção na pele, alterações da cor capilar, madarose
	Desconhecido	prurido, crescimento capilar anormal
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Raros	dor musculoesquelética, artralgia
Doenças renais e urinárias	Desconhecido	disúria, incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Raros	astenia
Exames complementares de diagnóstico	Desconhecidos	aumento do antígeno prostático específico

### População pediátrica

Num estudo de fase III de 3 meses e num estudo farmacocinético de 7 dias, envolvendo 102 doentes pediátricos expostos a travoprost 40 microgramas/ml colírio, solução, os tipos e as características das reações adversas foram semelhantes às que foram observadas em doentes adultos. Os perfis de segurança de curto prazo nos diferentes subgrupos pediátricos também foram semelhantes (ver secção 5.1). As reações adversas mais frequentes relatadas na população pediátrica foram hiperemia ocular (16,9%) e crescimento das pestanas (6,5%). Num estudo semelhante de três meses em doentes adultos, estes eventos ocorreram respetivamente com uma incidência de 11,4% e 0%.

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

### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## 4.9 Sobredosagem

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados em afeções oculares, medicamentos usados no tratamento do glaucoma e mióticos, código ATC: S01EE04

#### Mecanismo de ação

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

#### Eficácia e segurança clínicas

Num ensaio clínico, os doentes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular tratados com IZBA administrado uma vez por dia à noite, demonstraram redução da pressão intraocular equivalente a travoprost 40 µg/mL colírio, solução em todas as visitas e horários (95% IC dentro de ± 1,0 mmHg). A redução média da linha de base na PIO variou 7,1-8,2 mmHg, conforme resumido na Tabela 3. As reduções médias da PIO, variaram de 28,4% para 30,7%, desde o início até cada visita de estudo e horários de avaliação.

**Tabela 3 Alteração da PIO desde o início (mmHg) para IZBA**

Visita		8:00 h	10:00 h	16:00 h
Semana 2	Média	-8,0	-7,3	-7,1
(N=442)	95% IC	(-8,3; -7,7)	(-7,6; -7,0)	(-7,4; -6,8)
Semana 6	Média	-8,1	-7,4	-7,2
(N=440*)	95% IC	(-8,4; -7,9)	(-7,6; -7,1)	(-7,5; -6,9)
Mês 3	Média	-8,2	-7,5	-7,1
(N=432*)	95% IC	(-8,6; -7,9)	(-7,9; -7,2)	(-7,4; -6,8)

\*Um indivíduo não tinha dados às 8:00 h na semana 6; um não tinha dados às 16:00 h no mês 3.

IZBA tem demonstrado um melhor perfil de segurança quando comparado com o travoprost 40 µg/mL colírio solução, que existe no mercado (com conservante cloreto de benzalcónio ou poliquaternário-1). A reação adversa mais frequente associada quer com IZBA quer com travoprost 40 µg/mL colírio, solução é a hiperémia. A hiperémia (ocular ou conjuntival) foi observada em 11,8% dos doentes (N=442) expostos a IZBA comparada com 14,5% observada para doentes expostos a travoprost 40 µg/mL colírio, solução, com cloreto de benzalcónio como conservante.

#### Farmacologia secundária

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

Em culturas de células da córnea humana, e após administração oftálmica tópica em coelhos, o travoprost 40 µg/mL com o conservante poliquaternário-1 induziu toxicidade mínima da superfície ocular, comparado com o colírio com o conservante cloreto de benzalcônio.

### População pediátrica

IZBA não foi especificamente estudado num ensaio clínico com doentes pediátricos. No entanto, uma abordagem baseada em modelos demonstrou que seria expectável a diminuição da PIO semelhante em doentes pediátricos com 3 ou mais anos de idade que estivessem a utilizar IZBA e TRAVATAN (travoprost 40 microgramas/mL colírio solução). Foram utilizados dois estudos de dose-resposta no modelo, um estudo de Fase III com IZBA e um estudo pediátrico com TRAVATAN (travoprost 40 microgramas/mL colírio solução).

A eficácia do TRAVATAN (travoprost 40 microgramas/mL colírio solução) em doentes pediátricos com idades entre os 2 meses e menores de 18 anos foi demonstrada num estudo clínico de travoprost duplamente cego de 12 semanas em comparação com timolol em 152 doentes com diagnóstico de hipertensão ocular ou glaucoma pediátrico. Os doentes receberam travoprost 0,004% uma vez por dia ou timolol 0,5% (ou 0,25% para os indivíduos com menos de 3 anos de idade) duas vezes ao dia. O *endpoint* primário de eficácia foi a alteração da pressão intraocular (PIO) a partir da linha de base na semana 12 do estudo. As reduções médias da PIO nos grupos de travoprost e timolol foram semelhantes (ver Tabela 4).

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

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

**Tabela 4 Comparação da variação média da PIO de base (mmHg) na Semana 12**

Travoprost		Timolol		Diferença de Médias <sup>a</sup>	(95% IC)
N	Média (EP)	N	Média (EP)		
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1; 1,0)

EP = Erro Padrão; IC = Intervalo de Confiança;

<sup>a</sup> A diferença de média é travoprost - timolol. As estimativas são baseadas em mínimos quadrados derivados de um modelo estatístico que correlaciona medidas de PIO por doente, onde o diagnóstico primário e a baseline do estrato da PIO estão no modelo.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Travoprost é um éster pró-fármaco. É absorvido através da córnea onde o isopropil éster é hidrolisado a ácido livre ativo. Estudos realizados em coelhos demonstraram concentrações máximas de 20 ng/g de ácido livre no humor aquoso uma a duas horas após a administração tópica de travoprost 40 µg/mL, colírio. As concentrações no humor aquoso diminuíram com uma semivida de aproximadamente 1,5 horas.

## Distribuição

Após administração ocular tópica de solução de travoprost 40 µg/mL, colírio, a voluntários saudáveis, ficou demonstrada a baixa exposição sistêmica ao ácido livre ativo. Observaram-se concentrações plasmáticas máximas do ácido livre ativo iguais ou inferiores a 25 pg/mL no período de 10 a 30 minutos após a administração. Em seguida, as concentrações plasmáticas diminuíram rapidamente para valores inferiores a 10 pg/mL, que é o limite de quantificação do ensaio, antes de decorrida 1 hora após a administração. Devido às baixas concentrações plasmáticas e à rápida eliminação após administração tópica, não foi possível determinar a semivida de eliminação do ácido livre ativo no ser humano.

## Biotransformação

A biotransformação é a principal via de eliminação, tanto do travoprost como do ácido livre ativo. As vias metabólicas sistêmicas são idênticas às da prostaglandina-F<sub>2α</sub> endógena, e caracterizam-se pela redução da dupla ligação C13-C14, oxidação do 15-hidroxil e clivagens β-oxidativas da cadeia lateral superior.

## Eliminação

O ácido livre do travoprost e os seus metabolitos são principalmente excretados pelos rins. O travoprost 40 µg/mL, colírio, foi estudado em doentes com insuficiência hepática ligeira a grave e em doentes com insuficiência renal ligeira a grave (depuração da creatinina tão baixa quanto 14 mL/min). Não é necessário qualquer ajuste da dose nestes doentes.

## População pediátrica

Um estudo farmacocinético com TRAVATAN (travoprost 40 microgramas/mL colírio, solução) em doentes pediátricos com idades entre os 2 meses e menores de 18 anos demonstrou uma exposição plasmática muito baixa ao ácido livre de travoprost, com concentrações que variam desde valores abaixo dos 10 pg/mL ensaio limite de quantificação (BLQ) para 54,5 pg/mL.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

O aumento a fenda palpebral observado nos macacos não foi observado em coelhos ou nos ensaios clínicos com produtos contendo travoprost, sendo considerado específico da espécie.

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

## Avaliação do risco ambiental (ARA)

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Rejeite 4 semanas após a primeira abertura.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

IZBA é embalado num frasco oval de polipropileno sindiotático (PPs) de 4 mL com dispensador e tampa em polipropileno (PP) dentro de uma saqueta. Cada frasco de 4 mL contém 2,5 mL de solução.

Embalagens contendo 1 ou 3 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/13/905/001-002

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

Data da primeira autorização: 20 de fevereiro de 2014

Data da última renovação: 14 de novembro de 2018

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

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

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

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

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

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

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

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

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM PARA FRASCO DE 4,0 mL + CARTONAGEM PARA 3 x 4,0 mL FRASCOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

IZBA 30 microgramas/mL colírio, solução  
travoprost

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

1 mL de solução contém 30 microgramas de travoprost

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Poliquaternário-1, óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40 (HCO-40), ácido bórico, manitol, cloreto de sódio, propilenoglicol, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água purificada.

Para mais informações consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Colírio, solução.

1 frasco de 2,5 mL  
3 frascos de 2,5 mL

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Uso oftálmico

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**Rejeite 4 semanas após a primeira abertura.**

Abertura:

Abertura (1):

Abertura (2)

Abertura (3)

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

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

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

EU/1/13/905/001	1 x 2,5 mL
EU/1/13/905/002	3 x 2,5 mL

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

IZBA

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

**RÓTULO DO FRASCO**

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

IZBA 30 microgramas/mL colírio  
travoprost  
Uso oftálmico

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2,5 mL

**6. OUTROS**

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

**INVÓLUCRO**

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

IZBA 30 microgramas/mL colírio  
travoprost  
Uso oftálmico

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP  
Rejeite 4 semanas após a primeira abertura

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2,5 mL

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### IZBA 30 microgramas/mL colírio, solução travoprost

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

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

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é IZBA e para que é utilizado**

IZBA contém **travoprost**, que pertence a um grupo de medicamentos, chamados **análogos das prostaglandinas**.

IZBA é usado para **reduzir a pressão elevada do olho em adultos, adolescentes e crianças de 3 anos em diante**. Esta pressão pode provocar uma doença chamada **glaucoma**.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar IZBA**

##### **Não utilize IZBA:**

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

Consulte o seu médico se isto se aplicar a si.

## Advertências e precauções

- **IZBA pode aumentar** o comprimento, espessura, cor e/ou número das suas **pestanas**. Foram igualmente observadas alterações nas pálpebras incluindo o crescimento anormal de pelos ou nos tecidos em torno do olho.
- IZBA pode **alterar gradualmente a cor da sua íris** (parte colorida do seu olho). Esta alteração pode ser permanente.
- Fale com o seu médico no caso de ter sofrido uma cirurgia a uma catarata, antes de usar IZBA. IZBA pode aumentar o risco de inflamação da parte de trás do olho.
- Se tiver o olho inflamado ou história prévia de inflamação nos olhos (irite ou uveíte), fale com o seu médico antes de usar IZBA. A inflamação nos olhos é um possível efeito secundário que pode estar associado à utilização de análogos da prostaglandina, tal como IZBA.
- **O travoprost pode ser absorvido através da pele. Se alguma** porção do medicamento entrar em **contacto com a pele**, deverá ser **lavado** de imediato. Isto é especialmente importante em mulheres grávidas ou que planeiam engravidar.
- Caso use lentes de contacto hidrófilas não aplique o colírio com as lentes colocadas. Após a utilização do colírio, aguarde 15 minutos até voltar a colocar as lentes.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar IZBA.

## Crianças e adolescentes

A utilização de IZBA não é recomendada a crianças com menos de 3 anos. A segurança e eficácia de travoprost não foram estabelecidas neste grupo etário.

## Outros medicamentos e IZBA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

## Gravidez e amamentação

**Não utilize IZBA se estiver grávida.** Os efeitos deste medicamento em mulheres grávidas não são conhecidos. Se pensa que pode estar grávida, informe o seu médico imediatamente. Se houver possibilidade de engravidar, deve utilizar contraceção adequada enquanto utiliza o IZBA.

**Não utilize IZBA se estiver a amamentar.** IZBA pode passar para o seu leite.

## Condução de veículos e utilização de máquinas

Poderá sentir uma turvação da visão durante algum tempo imediatamente após a utilização de IZBA. Não conduza nem utilize máquinas até que a mesma tenha desaparecido.

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

### 3. Como utilizar IZBA

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

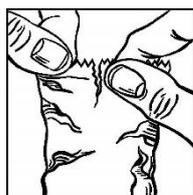
#### A dose recomendada é

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

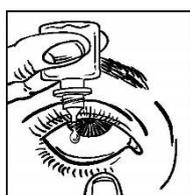
Utilize apenas o IZBA em ambos os olhos por indicação do seu médico. Utilize-o no espaço de tempo indicado pelo seu médico ou pelo médico que segue a sua criança.

IZBA pode ser utilizado em crianças de 3 anos a <18 anos, na mesma dose que para os adultos.

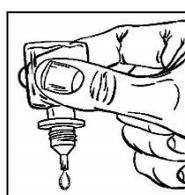
IZBA só deve ser utilizado como colírio.



1



2



3



4

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

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

**Caso esteja, ou a sua criança, a utilizar outros medicamentos oftalmológicos** como colírios ou pomadas, espere, pelo menos, 5 minutos entre a aplicação de IZBA e dos outros medicamentos oftalmológicos.

#### **Se utilizar, ou a sua criança utilizar, mais IZBA do que deveria**

Enxague todo o medicamento com água morna. Não aplique mais gotas até ao momento da aplicação regular da dose seguinte. Caso IZBA seja engolido, consulte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar IZBA**

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

### **Se parar de utilizar IZBA**

Não interrompa a utilização de IZBA sem falar com o seu médico, ou com o médico que segue a sua criança, a pressão no seu olho, ou no olho da sua criança, não ficará controlada, o que pode levar a perda de visão.

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

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

Foram observados os seguintes efeitos indesejáveis com IZBA.

### **Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas**

*Efeitos no olho:* vermelhidão.

### **Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas**

*Efeitos no olho:* desconforto ocular, comichão e secreta.

### **Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas**

*Efeitos no olho:* inflamação no interior do olho, inflamação na superfície do olho com ou sem dano, inflamação das pálpebras, inflamação da conjuntiva, dor, sensibilidade à luz, visão turva ou anormal, inchaço ou crostas nas pálpebras, descarga ocular, escurecimento da pele à volta do(s) olho(s), crescimento e espessamento das pestanas.

*Efeitos indesejáveis gerais:* vermelhidão ou comichão da pele.

### **Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados com outro medicamento que contém uma dose maior de travoprost (40 microgramas/mL):**

### **Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais que 1 em cada 10 pessoas**

*Efeitos no olho:* vermelhidão.

### **Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas**

*Efeitos no olho:* alterações da cor da íris (parte colorida do olho), irritação ocular, dor ocular, desconforto ocular, olho seco, comichão no olho.

### **Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar 1 em cada 100 pessoas**

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

*Efeitos indesejáveis gerais:* sintomas alérgicos aumentados, dor de cabeça, frequência cardíaca irregular, tosse, nariz entupido, irritação na garganta, escurecimento da pele à volta do(s) olho(s), escurecimento da pele, textura capilar anormal, crescimento excessivo de pelos.

**Raros: podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas**

*Efeitos no olho:* sensação de flashes de luz, eczema nas pálpebras, pestanas anormalmente posicionadas que crescem de volta para o olho, inchaço do olho, visão reduzida, visão com halo, sensação ocular diminuída, inflamação das glândulas das pálpebras, pigmentação no interior do olho, aumento do tamanho da pupila, espessamento das pestanas, alteração da coloração das pestanas, olhos cansados.

*Efeitos indesejáveis gerais:* infeção viral no olho, tonturas, mau sabor na boca, frequência cardíaca irregular ou diminuída, tensão arterial aumentada ou diminuída, falta de ar, asma, alergia ou inflamação nasal, secreção nasal, alterações da voz, desconforto gastrointestinal ou úlcera, prisão de ventre, boca seca, vermelhidão ou comichão na pele, erupção na pele, alteração da cor do cabelo, perda de pestanas, dores nas articulações, dores músculo-esqueléticas, fraqueza generalizada.

**Desconhecido: a frequência não pode ser estabelecida com base nos dados disponíveis**

*Efeitos no olho:* inflamação na parte de trás do olho, olhos encovados.

*Efeitos indesejáveis gerais:* depressão, ansiedade, insónia, falsa sensação de movimento, zumbidos nos ouvidos, dor no peito, ritmo cardíaco anormal, aumento dos batimentos cardíacos, agravamento da asma, diarreia, hemorragia nasal, dor abdominal, náuseas, vômitos, comichão, crescimento anormal de pelos, micção dolorosa ou involuntária, antigénio da próstata aumentado.

Em crianças e adolescentes, os efeitos indesejáveis mais frequente observados com o medicamento com uma dose superior de travoprost (40 microgramas/mL) foram olhos vermelhos e crescimento das pestanas. Ambos os efeitos indesejáveis foram observados com uma incidência superior em crianças e adolescentes quando comparados com adultos.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

**5. Como conservar IZBA**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após 'EXP'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

**Deve deitar fora o frasco 4 semanas após a primeira abertura**, a fim de evitar infeções, e utilizar um novo frasco. Escreva a data de abertura no espaço indicado em cada embalagem.

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

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de IZBA

- A substância ativa é travoprost. Cada mL de solução contém 30 microgramas de travoprost.
- Os outros componentes são: poliuretano-1, óleo de rícino hidrogenado polioxido 40, propilenoglicol (ver fim secção 2), cloreto de sódio, ácido bórico, manitol e água purificada. São adicionadas pequenas quantidades de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio de forma a manter normais os níveis de acidez (valores de pH).

### Qual o aspeto de IZBA e conteúdo da embalagem

IZBA colírio é um líquido (uma solução incolor, transparente) apresentado numa embalagem contendo um frasco de plástico de 4 mL com tampa de rosca. Cada frasco contém 2,5 mL de travoprost colírio e está contido num invólucro.

Embalagens: 1 ou 3 frascos.

Poderão não ser comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **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

**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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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