

1. IME ZDRAVILA

DuoTrav 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 40 mikrogramov travoprost in 5 mg timolola (v obliki timololijevega maleata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

En ml raztopine vsebuje 10 mikrogramov polikvaternija-1 (POLYQUAD), 7,5 mg propilenglikola in 1 mg makrogolglicerol hidroksistearata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina (kapljice za oko)

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo DuoTrav je indicirano pri odraslih za znižanje očesnega tlaka pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem ali očesno hipertenzijo, ki se ne odzivajo zadostno na topikalne antagoniste adrenergičnih receptorjev beta ali prostaglandinske analoge (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporaba pri odraslih, vključno s starostniki

Odmerek je ena kapljica zdravila DuoTrav v veznično vrečko prizadetega očesa (oči) enkrat na dan, zjutraj ali zvečer. Zdravilo je treba uporabljati ob istem času vsak dan.

Če bolnik pozabi vkapati posamezen odmerek, naj zdravljenje nadaljuje z naslednjim odmerkom v skladu s shemo. Odmerek ne sme preseči ene kapljice v prizadeto oko (oči) na dan.

Posebne populacije

Jetrna in ledvična okvara

Študije z zdravilom DuoTrav ali s timololom 5 mg/ml kapljice za oko pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro niso bile opravljene.

Travoprost so raziskovali pri bolnikih z blago do hudo jetrno okvaro in pri tistih z blago do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina le 14 ml/min). Prilagoditev odmerka pri teh bolnikih ni bila potrebna. Malo je verjetno, da bolniki z jetrno in ledvično okvaro potrebujejo prilagoditev odmerka zdravila DuoTrav (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila DuoTrav pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za okularno uporabo.

Bolnik naj odstrani zaščitni omot tik pred prvo uporabo. Da prepreči kontaminacijo vrha kapalke in raztopine, mora paziti, da se z vrhom kapalke na kapalnem vsebniku ne dotakne vek, kože v bližini ali drugih površin.

Z zaprtjem nazolakrimalnega kanala ali vek za dve minuti bolnik zmanjša sistemsko absorpcijo zdravila, kar lahko vodi tudi do zmanjšanja njegovih sistemskih neželenih učinkov in do močnejšega lokalnega delovanja (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik uporablja več topikalnih očesnih zdravil, naj jih uporabi z razmikom najmanj 5 minut (glejte poglavje 4.5).

Pri zamenjavi drugega očesnega zdravila proti glavkomu z zdravilom DuoTrav najprej ukinite drugo zdravilo in šele naslednji dan uvedite zdravilo DuoTrav.

Bolnikom je treba svetovati, naj kontaktne leče odstranijo pred vkapanjem zdravila DuoTrav in naj po vkapanju počakajo najmanj 15 minut, preden si jih spet vstavijo (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta.

Reaktivna bolezen dihalnih poti, vključno z bronhialno astmo ali bronhialno astmo v pretekli anamnezi, huda kronična obstruktivna bolezen.

Sinusna bradikardija, sindrom bolnega sinusa, vključno s sinuatritnim blokom, atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje, ki ga ni mogoče nadzorovati s srčnim spodbujevalnikom, očitno srčno popuščanje, kardiogeni šok.

Hud alergijski rinitis in distrofije roženice.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sistemske učinki

Kot druge topikalno uporabljene očesne učinkovine se tudi travoprost in timolol absorbirata sistemsko. Zaradi beta-adrenergične sestavine zdravila, to je timolola, se lahko pojavijo enake vrste srčnožilnih, pljučnih in drugih neželenih učinkov, kot so jih opazili pri sistemskih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov po topikalni očesni uporabi zdravila je manjša kot pri njegovi sistemski uporabi. Za informacije, kako zmanjšati sistemsko absorpcijo, glejte poglavje 4.2.

Srčne bolezni

Pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino in srčnim popuščanjem) ter hipotenzijo je treba zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta kritično oceniti in upoštevati možnost zdravljenja z drugimi učinkovinami. Bolnike s srčnožilnimi boleznimi je treba spremljati, da boste pri njih pravočasno ugotovili znake poslabševanja bolezni in morebitne neželene učinke.

Zaradi neugodnega delovanja antagonistov adrenergičnih receptorjev beta na čas srčnega prevajanja jih smete pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje uporabljati le previdno.

Žilne bolezni

Bolnike s hudimi motnjami oziroma boleznimi perifernega ožilja (npr. s hudimi oblikami Raynaudove bolezni ali z Raynaudovim sindromom) je treba zdraviti previdno.

Bolezni dihal

Po uporabi nekaterih očesnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta so poročali o učinkih na dihalo, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma pri bolnikih z astmo.

Zdravilo DuoTrav je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago ali zmerno kronično obstruktivsko pljučno boleznijo (KOPB) in le če njegove potencialne koristi odtehtajo morebitno tveganje.

Hipoglikemija, sladkorna bolezen

Antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je treba uporabljati previdno pri bolnikih s spontanimi napadi hipoglikemije ter pri tistih z nestabilno sladkorno boleznijo, ker lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta prikrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Mišična oslabelost

Pri uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta so poročali o okrepljeni mišični oslabelosti, združljivi z določenimi simptomi miastenije (kot so diplopija, ptoza in splošna oslabelost).

Bolezni roženice

Očesni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo suhost oči, zato je treba bolnike z boleznimi roženice zdraviti previdno.

Odstop žilnice

Med uporabo zdravil za zaviranje izločanja očesne vodke (npr. timolola, acetazolamida) so poročali o odstopu žilnice po filtracijskih posegih.

Drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Učinki na očesni tlak ali znani učinki sistemske zavore adrenergičnih receptorjev beta so lahko okrepljeni pri dajanju timolola bolnikom, ki že prejemajo sistemski antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Odziv teh bolnikov na zdravljenje je torej treba skrbno spremljati. Tudi uporaba dveh topikalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Kirurška anestezija

Očesna zdravila z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zavrejo sistemske učinke beta agonistov npr. učinke adrenalina. Če bolnik prejema timolol, mora biti o tem obveščen tudi anesteziist.

Hipertiroidizem

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo znake hipertiroidizma.

Stik s kožo

Prostaglandini in prostaglandinski analogi so biološke učinkovine, ki se lahko absorbirajo skozi kožo. Ženske, ki so noseče ali skušajo zanositi, morajo uporabljati ustrezne previdnostne ukrepe, da bodo preprečile neposredno izpostavljenost vsebini kapalnega vsebnika. V malo verjetnem primeru, da pride nosečnica v stik s precejšnjim delom vsebine kapalnega vsebnika, naj nemudoma temeljito umije izpostavljeni predel.

Anafilaktične reakcije

Bolniki z atopičnimi boleznimi ali hudimi anafilaktičnimi reakcijami na številne različne alergene v pretekli anamnezi so lahko med jemanjem antagonistov adrenergičnih receptorjev beta bolj odzivni na večkratno izpostavljenost takim alergenom in neodzivni na običajne odmerke adrenalina, ki ga uporabljamo za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

Sočasna terapija

Timolol ima lahko medsebojno delovanje z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Uporaba dveh lokalnih prostaglandinov ni priporočljiva.

Učinki na oko

Travoprost lahko postopoma spremeni barvo oči, saj poveča število melanosomov (pigmentnih zrn) v melanocitih. Pred začetkom zdravljenja morate torej bolnike opozoriti na možnost stalne spremembe barve oči. Zdravljenje le enega očesa lahko povzroči stalno heterokromijo. Dolgoročni učinki zdravila na melanocyte in njihove morebitne posledice so še neznani. Sprememba barve šarenice nastopi počasi in morda ne bo opazna še več mesecev ali let. Spremembo barve oči so ugotavljali predvsem pri bolnikih z večbarvno šarenico, npr. modro-rjavo, sivo-rjavo, rumeno-rjavo in zeleno-rjavo, opazali pa so jo tudi pri bolnikih z rjavimi očmi. Rjava barva okoli zenice se v prizadetem očesu običajno koncentrično razširi proti periferiji, vendar lahko postane šarenica v celoti ali delno bolj rjava. Po prekinitvi zdravljenja niso opazili nadaljnjega povečevanja količine rjavega pigmenta v šarenici.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih so v povezavi z uporabo travoprosta poročali o potemnitvi kože okoli očesa, potemnitvi kože vek ali obojega.

Pri prostaglandinskih analogih so opazili periorbitalne spremembe in spremembe vek vključno s poglobitvijo sulkusa očesne veke.

Travoprost lahko postopoma spremeni trepalnice zdravljenega očesa (oči). Te spremembe so opazili pri približno polovici bolnikov v kliničnih preskušanjih in mednje sodijo: podaljšanje, odebelitev, potemnitev in/ali povečanje števila trepalnic. Mehanizem nastanka teh sprememb trepalnic in njihove dolgoročne posledice še niso znani.

Študije na opicah so pokazale, da povzroči travoprost blago povečanje palpebralne fisure, vendar tega učinka niso opazili v kliničnih preskušanjih pri človeku in menijo, da je specifičen za to živalsko vrsto.

Ni izkušenj z uporabo zdravila DuoTrav pri vnetnih očesnih boleznih niti pri neovaskularnem glavkomu, glavkomu z zaprtim zakotjem, glavkomu z ozkim zakotjem, ali pri kongenitalnem glavkomu, izkušnje pri prizadetosti oči pri boleznih ščitnice, glavkomu z odprtim zakotjem pri psevdofakičnih bolnikih ter pri pigmentnem ali psevdooksfoliativnem glavkomu pa so omejene.

V času zdravljenja s prostaglandinskimi $F_{2\alpha}$ analogi so poročali o makularnem edemu. Priporočamo previdnost pri uporabi zdravila DuoTrav pri afakičnih bolnikih, psevdofakičnih bolnikih z raztrgano posteriorno lečno kapsulo ali z lečo v sprednjem prekatu ali pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem.

Pri bolnikih z znanimi predispozicijskimi dejavniki tveganja za nastanek iritisa ali uveitisa in pri bolnikih z aktivnim intraokularnim vnetjem lahko previdno uporabljate zdravilo DuoTrav.

Pomožne snovi

Zdravilo DuoTrav vsebuje propilenglikol, ki lahko povzroči draženje kože.

Zdravilo DuoTrav vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat, ki lahko povzroči kožne reakcije.

Bolnikom je treba svetovati, naj kontaktne leče odstranijo pred uporabo zdravila DuoTrav in naj po vkapanju počakajo najmanj 15 minut, preden si jih spet vstavijo (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja travoprosta ali timolola z drugimi zdravili niso izvedli.

Obstaja možnost za aditivne učinke, ki povzročijo hipotenzijo in/ali izrazito bradikardijo pri sočasni uporabi očesne raztopine antagonistov adrenergičnih receptorjev beta s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalov, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amiodaronom), glikozidi digitalisa, parasimpatikomimetiki ali gvanetidinom.

Hipertenzivni odziv na naglo ukinitve klonidina je lahko okrepljen pri jemanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci izoenzima CYP2D6 (npr. kinidinom, fluoksetinom, paroksetinom) in timolola so poročali o okrepljeni sistemski beta blokadi (npr. zmanjšani srčni frekvenci, depresiji).

Občasno so poročali o midriazi, ki se je pojavila kot posledica sočasne uporabe očesnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in adrenalina (epinefrina).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo hipoglikemični učinek zdravil proti sladkorni bolezni. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko tudi prikrijejo znake in simptome hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi, kontracepcija

Zdravila DuoTrav ne smejo uporabljati ženske v rodni dobi, če nimajo ustrezne kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Travoprost ima škodljive farmakološke učinke na nosečnost oziroma plod/novorojenca.

Podatkov o uporabi zdravila DuoTrav ali posameznih sestavin pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Timolola ne smete uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno potrebno.

Epidemiološke študije niso pokazale malformacijskih učinkov zdravila, kažejo pa tveganje za intrauterini zastoj rasti ploda pri peroralni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Poleg tega so pri novorojenčkih opazili znake in simptome zavojev adrenergičnih receptorjev beta (npr. bradikardijo, hipotenzijo, dihalno stisko in hipoglikemijo), če je mati uporabljala antagonist adrenergičnih receptorjev beta do poroda. Če mati uporablja zdravilo DuoTrav do poroda, je treba novorojenčka skrbno spremljati v prvih nekaj dneh življenja.

Zdravila DuoTrav ne smemo uporabljati v času nosečnosti, če to ni nujno. Za informacije, kako zmanjšati sistemsko absorpcijo, glejte poglavje 4.2.

Dojenje

Ni znano, ali se travoprost iz kapljic za oko izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se travoprost in njegovi presnovki izločajo v mleko samic. Timolol se izloča v materino mleko z

možnostjo povzročanja resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih. Vendar pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oko ni verjetno, da bodo v materino mleko prišle zadostne količine zdravila, da bi povzročile klinične simptome zaviranja adrenergičnih receptorjev beta pri dojenčku. Glede zmanjšanja sistemske absorpcije zdravila glejte poglavje 4.2.

Uporaba zdravila DuoTrav pri doječih materah ni priporočljiva.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih zdravila DuoTrav na plodnost pri človeku. Študije na živalih niso pokazale učinka travoprosta na plodnost pri odmerkih, ki so največ 75-kratniki največjega priporočenega očesnega odmerka pri človeku, medtem ko pri takem odmerku timolola relevantnih učinkov niso opazili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo DuoTrav ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Kot pri vseh kapljicah za oko se lahko pojavijo začasno zamegljen vid ali druge motnje vida. Če ima po vkapanju kapljic bolnik zamegljen vid, mora počakati, da se mu vid zbistri, preden sme voziti ali upravljati s stroji. Zdravilo DuoTrav lahko povzroči tudi halucinacije, omotico, živčnost in/ali utrujenost (glejte poglavje 4.8), kar lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba odsvetovati vožnjo in upravljanje strojev, če se ti simptomi pojavijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek profila varnosti zdravila

Najpogostejše poročanje z zdravljenjem povezan neželen učinek v kliničnih študijah pri 2.170 bolnikih, zdravljenih z zdravilom DuoTrav, je bila očesna hiperemija (12,0 %).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželene učinke, ki so naštet v spodnji preglednici, so opazili v kliničnih študijah ali med spremljanjem zdravila na trgu. Razvrščeni so po organskih sistemih v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V okviru vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Razvrstitev po organskih sistemih	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost
Psihiatrične motnje	redki	živčnost
	neznana	halucinacije*, depresija
Bolezi živčevja	občasni	omotica, glavobol
	neznana	možganskožilni inzult, sinkopa, parestezija

Očesne bolezni	zelo pogosti	hiperemija očesa
	pogosti	točkasti keratitis, očesna bolečina, motnje vida, zamegljen vid, suho oko, očesni pruritus, neprijeten občutek v očesu, draženje očesa
	občasni	keratitis, iritis, konjunktivitis, vnetje sprednjega očesnega prekata, blefaritis, fotofobija, zmanjšana ostrina vida, astenopija, otekanje očesa, povečano solzenje, eritem vek, rast trepalnic, očesna alergija, edem veznice, edem vek
	redki	erozija roženice, vnetje Meibomovih žlez, krvavitve v veznico, kraste na robovih vek, trihiza, distihiza
	neznana	edem makule, ptoza veke, poglobitev sulkusa veke, hiperpigmentacija šarenice, bolezen roženice
Srčne bolezni	občasni	bradikardija
	redki	aritmija, nepravilen srčni utrip
	neznana	srčno popuščanje, tahikardija, bolečine v prsih, palpitacije
Žilne bolezni	občasni	hipertenzija, hipotenzija
	neznana	periferni edem
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	dispneja, kapljanje izcedka ob zadnji strani žrela
	redki	disfonija, bronhospazem, kašelj, draženje žrela, orofaringealne bolečine, neprijeten občutek v nosu
	neznana	astma
Bolezni prebavil	neznana	disgevizija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki	zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze
Bolezni kože in podkožja	občasni	kontaktni dermatitis, hipertrichoza, hiperpigmentacija kože (okrog oči)
	redki	urtikarija, sprememba barve kože, alopecija
	neznana	izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	redki	bolečine v udih
Bolezni sečil	redki	kromaturija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	redki	žeja, utrujenost

* neželeni učinki, ki so jih opazili pri timololu

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri eni od učinkovin in se lahko pojavijo tudi pri uporabi zdravila DuoTrav:

Travoprost

Razvrstitev po organskih sistemih	Najprimernejši izraz po klasifikaciji MedDRA
Bolezni imunskega sistema	sezonska alergija
Psihiatrične motnje	anksioznost, nespečnost
Očesne bolezni	uveitis, konjunktivalni folikli, izcedek iz očesa, periorbitalni edem, pruritus vek, ektropij, katarakta, iridociklitis, očesni herpes simpleks, vnetje očesa, fotopsija, ekcem vek, odsev v obliki kolobarjev (halo), hipoestezija očesa, pigmentacija v sprednjem očesnem prekatu, midriaza, hiperpigmentacija trepalnic, odebelitev trepalnic, izpad vidnega polja
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica, tinitus
Žilne bolezni	znižan diastolični krvni tlak, zvišan sistolični krvni tlak
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	poslabšanje astme, alergijski rinitis, epistaksa, bolezni dihal, kongestija nosne sluznice, suhost nosne sluznice
Bolezni prebavil	ponovitev peptičnega ulkusa, prebavne motnje, diareja, zaprtje, suha usta, bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	luščenje kože, nenavadna tekstura dlak, alergijski dermatitis, sprememba barve dlak, madaroza, pruritus, nenavadna rast dlak, eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletne bolečine, artralgiya
Bolezni sečil	dizurija, urinarna inkontinenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija
Preiskave	zvišana koncentracija za prostato specifičnega antigena

Timolol

Kakor druga topikalno uporabljena očesna zdravila, se tudi timolol absorbira v sistemski krvni obtok in lahko povzroči podobne neželene učinke, kot so jih opazili pri sistemski uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Dodatno naštetih neželenih učinkov zajemajo tudi tiste, ki so jih opazili pri uporabi zdravil iz razreda očesnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov po topikalni očesni uporabi je manjša kot pri sistemski uporabi. Za informacije, kako zmanjšati sistemsko absorpcijo, glejte poglavje 4.2.

Razvrstitev po organskih sistemih	Najprimernejši izraz po klasifikaciji MedDRA
Bolezni imunskega sistema	sistemske alergijske reakcije, vključno z angioedemom, urtikarijo, lokaliziranim in generaliziranim izpuščajem, pruritusom in anafilaksijo
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija
Psihiatrične motnje	halucinacije, nespečnost, nočne more, izguba spomina
Bolezni živčevja	možganska ishemija, okrepljeni znaki in simptomi miastenije gravis

Očesne bolezni	znaki in simptomi draženja očesa (npr. pekoč občutek, zbadanje, srbenje, solzenje, rdečina), odstop žilnice po filtracijskem posegu (glejte poglavje 4.4), zmanjšana občutljivost roženice, diplopija
Srčne bolezni	edem, kongestivno srčno popuščanje, atrioventrikularni blok, srčni zastoj
Žilne bolezni	Raynaudov fenomen, hladne dlani in stopala
Bolezni prebavil	navzea, dispepsija, driska, suha usta, bolečine v trebuhu, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	psoriazi podoben izpuščaj ali poslabšanje psoriaze
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija
Motnje reprodukcije in dojk	spolne motnje, zmanjšana spolna sla
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Topikalno preveliko odmerjanje zdravila DuoTrav ni verjetno oziroma ni povezano s toksičnostjo.

V primeru nenamernega zaužitja prevelikih odmerkov sistemskega antagonista adrenergičnih receptorjev beta simptomi vključujejo bradikardijo, hipotenzijo, bronhospazem in srčno popuščanje.

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila DuoTrav naj bo zdravljenje simptomatsko in podporno. Timolola ni mogoče hitro odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, oznaka ATC: S01ED51

Mehanizem delovanja

Zdravilo DuoTrav vsebuje dve učinkovini: travoprost in timololijev maleat. Ti dve sestavini znižujeta očesni tlak s komplementarnimi mehanizmi delovanja in njuno združeno učinkovanje vodi do dodatnega znižanja očesnega tlaka glede na vsako od obeh spojin posamezno.

Travoprost, analog prostaglandina F_{2α}, je popolni agonist, ki je močno selektiven in ima veliko

afiniteto za prostaglandinski receptor FP. Očesni tlak zniža tako, da poveča iztekanje prekatne vodke skozi trabekularno mrežo in po uveoskleralnih poteh. Znižanje očesnega tlaka pri človeku nastopi v približno 2 urah po uporabi zdravila, največji učinek pa je dosežen po 12 urah. Bistveno znižanje očesnega tlaka po uporabi enkratnega odmerka se lahko ohrani dlje kot 24 ur.

Timolol je neselektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta, ki nima nikakršnega intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja, neposrednega zaviralnega delovanja na miokard ali delovanja na stabilizacijo membran. Tonografske in fluorofotometrične študije pri človeku kažejo, da je njegovo poglavitno delovanje povezano z zmanjšanjem nastajanja prekatne vodke in z blagim povečanjem njenega iztekanja iz prekatov.

Sekundarna farmakologija

Travoprost znatno poveča prekrvavitev glave vidnega živca pri kuncih po 7 dneh topikalne okularne uporabe zdravila (1,4 mikrogramov, enkrat na dan).

Farmakodinamični učinki

Klinični učinki

V dvanajstmesečni kontrolirani klinični študiji pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo ter začetno srednjo vrednostjo očesnega tlaka od 25 do 27 mmHg je bil srednji učinek zdravila DuoTrav, danega enkrat na dan zjutraj, na zmanjšanje očesnega tlaka od 8 do 10 mmHg. Ob vseh obiskih in v vseh časovnih točkah so ugotovili, da zdravilo DuoTrav ni nič slabše od latanoprost 50 mikrogramov/ml + timolola 5 mg/ml, kar zadeva zmanjšanje srednje vrednosti očesnega tlaka.

V trimesečni kontrolirani klinični študiji pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo ter začetno srednjo vrednostjo očesnega tlaka od 27 do 30 mmHg je bil srednji učinek zdravila DuoTrav, danega enkrat na dan zjutraj, na zmanjšanje očesnega tlaka od 9 do 12 mmHg in je bil za do 2 mmHg večji od učinka travoprost 40 mikrogramov/ml, danega enkrat na dan zvečer, in za 2 do 3 mmHg večji od učinka timolola 5 mg/ml, danega dvakrat na dan. Opazili so statistično boljše zmanjšanje jutranje srednje vrednosti očesnega tlaka (ob 8. uri zjutraj, to je 24 ur po zadnjem odmerku zdravila DuoTrav) v primerjavi s travoprostom, za vse obiske v celotni študiji.

V dveh trimesečnih kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo ter začetno srednjo vrednostjo očesnega tlaka od 23 do 26 mmHg je bil srednji učinek zdravila DuoTrav, danega enkrat na dan zjutraj, na zmanjšanje očesnega tlaka od 7 do 9 mmHg. Srednje vrednosti zmanjšanja očesnega tlaka niso bile slabše, čeprav so bile številčno nižje od tistih, doseženih s sočasno terapijo s travoprostom 40 mikrogramov/ml, danim enkrat na dan zvečer, in s timololom 5 mg/ml, danim enkrat na dan zjutraj.

V šesttedenski kontrolirani klinični študiji pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo ter začetno srednjo vrednostjo očesnega tlaka od 24 do 26 mmHg je bil srednji učinek zdravila DuoTrav (konzerviranega s polikvaternijem-1), danega enkrat na dan zjutraj, na zmanjšanje očesnega tlaka 8 mmHg in je bil enak učinku zdravila DuoTrav, konzerviranega z benzalkonijevim kloridom.

Vključitveni kriteriji so bili skupni za vse študije, z izjemo kriterija očesnega tlaka na začetku in odziva na prejšnje zdravljenje očesnega tlaka. Pri kliničnem razvoju zdravila DuoTrav so bili vključeni tako bolniki, ki še niso bili zdravljeni, kot tisti na terapiji. Nezadostna odzivnost na monoterapijo ni bil vključitveni kriterij.

Obstoječi podatki kažejo, da ima odmerjanje zvečer lahko nekatere prednosti pri zmanjševanju srednje vrednosti očesnega tlaka. Pri odločitvi, ali naj bolniku priporočite odmerjanje zjutraj ali zvečer, upoštevajte, kaj je bolj ugodno za bolnika in kaj bo verjetno bolj upošteval.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Travoprost in timolol se absorbirata skozi roženico. Travoprost je predzdravilo, ki je podvrženo hitri estrski hidrolizi v roženici do aktivne proste kisline. Po odmerjanju zdravila DuoTrav (konzerviranega s polikvaternijem-1) enkrat na dan pri zdravih preiskovancih (N=22) v času 5 dni ni bilo mogoče določiti količine proste kisline travoprosta v vzorcih plazme večine preiskovancev (94,4 %) in ga v splošnem ni bilo mogoče najti eno uro po odmerjanju. Kadar so bile merljive ($\geq 0,01$ ng/ml, testna meja določljivosti), so se koncentracije gibale od 0,01 do 0,03 ng/ml. Srednja C_{max} za timolol v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 1,34 ng/ml in T_{max} je bil približno 0,69 ure po odmerjanju zdravila DuoTrav enkrat na dan.

Porazdelitev

Travoprost v obliki proste kisline lahko izmerimo v prekatni vodki v prvih nekaj urah pri živalih, v človeški plazmi pa le v prvi uri po okularni uporabi zdravila DuoTrav. Timolol lahko izmerimo v človeški prekatni vodki po okularni uporabi timolola in v plazmi do 12 ur po okularni uporabi zdravila DuoTrav.

Biotransformacija

Presnova je glavna pot izločanja tako travoprosta kot aktivne proste kisline. Sistemske presnovne poti ustrezajo tistim za endogeni prostaglandin $F_{2\alpha}$, za katerega so značilni redukcija dvojne vezi 13-14, oksidacija 15-hidroksila in β -oksidativni razcep zgornje stranske verige.

Timolol se presnavlja po dveh poteh. Po eni nastane etanolaminska stranska veriga na tiadiazolovem obroču, po drugi pa etanolna stranska veriga na morfolinskem dušiku in druga podobna stranska veriga s karbonilno skupino sosedno od dušika. Plazemski $t_{1/2}$ za timolol je 4 ure po okularni uporabi zdravila DuoTrav.

Izločanje

Travoprost v obliki proste kisline in njegovi presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. Manj kot 2 % okularnega odmerka travoprosta so našli v seču v obliki proste kisline. Timolol in njegovi presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. Približno 20 % odmerka timolola se izloči v seču v nespremenjeni obliki, preostali del pa v obliki presnovkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri opicah so pokazali, da dajanje zdravila DuoTrav dvakrat na dan povzroči povečanje palpebralne fisure in pigmentacije šarenice, podobno kot so opazili pri okularni uporabi prostanoidov.

Zdravilo DuoTrav, konzervirano s polikvaternijem-1, je na gojenih človeških roženičnih celicah in po topikalnem očesnem nanosu pri kuncih v primerjavi s kapljicami za oko, konzerviranimi z benzalkonijevim kloridom, povzročilo minimalno toksičnost za očesno površino.

Travoprost

Topikalna okularna uporaba travoprosta pri opicah v koncentracijah do 0,012 % na desnem očesu dvakrat na dan v času enega leta ni povzročila nikakršne sistemske toksičnosti.

Študije reprodukcijske toksičnosti s travoprostom so opravili s sistemsko uporabo zdravila na podganah, miših in kuncih. Izsledki se nanašajo na agonistično delovanje na receptorje FP v maternici, z zgodnjo smrtjo embrijev, postimplantacijsko izgubo in fetotoksičnostjo zdravila. Na brejih podganah je sistemska uporaba travoprosta v odmerkih, večjih od 200-kratnika kliničnega odmerka, v času organogeneze povzročila povečano incidenco malformacij ploda. Pri brejih podganah, ki so prejele s

^3H označen travoprost, so izmerili nizko stopnjo radioaktivnosti v amnijski tekočini in tkivih ploda. Raziskave reprodukcije in razvoja so pokazale močan učinek zdravila na izgubo plodov – pri podganah in miših so ugotavljali veliko pogostnost (180 pg/ml plazme pri podganah in 30 pg/ml plazme pri miših) pri izpostavljenosti zdravilu, ki je bila 1,2 do 6-krat večja od klinične izpostavljenosti (do 25 pg/ml).

Timolol

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja s timololom so pokazale zapoznelo osifikacijo pri plodu podgan, brez neželenih učinkov na poporodni razvoj (7.000-kratnik kliničnega odmerka) ter povečano resorpcijo plodov pri kuncih (14.000-kratnik kliničnega odmerka).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polikvaternij-1
manitol (E421)
propilenglikol (E1520)
makroglicerol hidroksistearat
borova kislina
natrijev klorid
natrijev hidroksid in/ali klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Zavržite 4 tedne po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2,5 ml ovalni kapalni vsebnik iz polipropilena (PP) ali polietilena nizke gostote (LDPE) in PP ali LDPE kapalni del s PP navojno zaporko v zaščitnem omotu.

Pakiranja z 1, s 3 ali s 6 kapalnimi vsebniki.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/338/001-6

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. april 2006
Datum zadnjega podaljšanja: 7. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. september 2021

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>