

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Дуотрав 40 микрограми/ml + 5 mg/ml капки за око, раствор.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден ml раствор содржи 40 микрограми травопрост и 5 mg тимолол (во форма на тимолол малеат).

Експципиенс(и) со познат ефект :

Еден ml раствор содржи раствор на поликватерниум-1 (POLYQUAD) 10 микрограми, пропилен гликол 5 mg, полиоксиетилен хидрогенско рицинуово масло 40 - 1 mg (види точка 4.4).

За комплетна листа на експципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капки за око, раствор (капки за око).

Чист, безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Дуотрав е индициран кај возрасни за намалување на очниот притисок (ОП) кај возрасни пациенти кои страдаат од глаукома со отворен агол или окуларна хипертензија, кои даваат недоволна реакција на локалните бета-блокатори или аналози на простагландин (видете дел 5.1).

4.2 Дозирање и начин на апликација

Дозирање

Употреба кај возрасни вклучувајќи и постари лица

Дозата е една капка Дуотрав во конјуктивната конјунктивалната кесе на заболеното око еднаш на ден, наутро или навечер. Се нанесува секој ден во исто време.

Доколку се пропушти некоја доза, третирањето се продолжува со наредната доза според планот. Дозата не смее да биде поголема од една капка на ден врз заболеното око.

Посебна популација

Хепатални и бубрежни нарушувања

До сега не се спроведени студии со Дуотрав или со тимолол 5 mg/ml капки за очи кај пациенти до хепатални и бубрежни нарушувања.



Травопрост е испитуван кај пациенти со благо до сериозно хепатално нарушување и кај пациенти со благо до сериозно бубрежно нарушување (ниска стапка на клиренс на креатинин од 14 ml/min). Кај овие пациенти не беше потребно прилагодување на дозата.

Кај пациенти со хепатално и бубрежно нарушување најверојатно ќе нема потреба од прилагодување на дозата со Дуотрав (видете дел 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Дуотрав кај деца и адолесценти под 18 години не е позната. Не постојат докази во врска со тоа.

Начин на употреба

За окуларна употреба.

Пациентот треба да ја отстрани заштитната обвивка непосредно пред првата употреба. За да се спречи контаминацијата на врвот на капалката и на растворот, треба да се внимава да не се допираат очните капаци, околните делови или други површини со врвот на капалката од шишето. Откако капачето е отстрането, доколку заштитниот прстен е олабавен, отстранете го пред да започнете со употреба на производот.

По апликација се препорачува назолакримална оклузија или затварање на очните капаци во период од 2 минути, со што се намалува системската апсорпција.. Ова може да резултира со намалување на системските несакани ефекти и покачување на локалната активност (видете дел 4.4).

Доколку се употребуваат повеќе од еден локален офталмолошки медицински производ, истите треба да се аплицираат на растојание од 5 минути (видете дел 4.5).

Кога се заменува другј офталмолошки антиглауком медицински производ со Дуотрав, прекинете со употреба на другиот медицински производ и од наредниот ден пациентот започнува со употреба на Дуотрав.

На пациентите треба да им се нагласи меките контактни леќи да ги отстранат пред апликација на Дуотрав и дека може повторно да ги стават по 15 минути од нанесувањето на дозата (видете дел 4.4).

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активните супстанции, или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

Хиперсензитивност на други бета блокатори..

Реактивна болест на дишните патишта вклучувајќи бронхијална астма, историја на бронхијална астма или сериозно хронично опструктивно пулмонарно заболување.

Синус брадикардија, синдром на болен синус, вклучувајќи сино-атријален блок атриовентрикуларен блок од втор или трет степен неконтролиран со пас-мејкер, очигледен срцев удар, или кардиогенски шок.

Сериозен алергиски ринитис и дистрофии на рожницата.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Системски ефекти

Како и другите локални офталмолошки лекови, травопрост и тимолол се апсорбираат системски. Поради бета-адренергиската компонента - тимолол, може да настанат



истите видови на кардиоваскуларни, пулмонарни и други несакани реакции како и кај други лекови со системски бета-адренергиски блокатори. Појавата на системски несакани реакции после локална офталмолошка апликација е помала отколку кај системската администрација. За намалување на системската апсорпција, видете дел 4.2.

Нарушувања на срцето

Кај пациентите со кардиоваскуларни нарушувања (пр. коронарна срцева болест, Prinzmetal's ангина и срцева слабост) и хипотензија, терапијата со бета-блокатори и други активни супстанции треба внимателно да се разгледува. Пациентите со кардиоваскуларни заболувања треба да се мониторираат во случај на појава на знаци за влошување на болеста или појава на несакани реакции.

Поради негативните ефекти кои се појавуваат за време на нивната употреба, бета блокаторите треба внимателно да се даваат кај пациенти со прв степен на срцев блок.

Васкуларни нарушувања

Пациентите кои имаат сериозни нарушувања на периферната циркулација (пр. сериозни форми на Raynaud's заболување или Raynaud's синдром) треба да се третираат внимателно.

Респираторни нарушувања

Респираторни реакции, вклучувајќи и смрт поради бронхоспазам кај пациенти со астма, се пријавени како последица на администрацијата на некои офталмолошки бета блокатори.

Дуотрав треба да се употребува внимателно кај пациенти со благи/умерени хронични обструктивни респираторни заболувања (COPD), само во случаи кога потенцијалниот корист го надминува потенцијалниот ризик.

Хипогликемија / дијабетес

Бета-блокаторите треба да се даваат внимателно кај пациенти кои се склони на спонтан хипогликемија или кај пациенти со лабилен дијабетес, бидејќи бета-блокаторите може да ги маскираат знаците и симптомите на акутна хипогликемија.

Мускулна слабост

Бета-адренергичните блокатори се пријавени како медицински производи кои ја потенцираат мускулната слабост во согласност со некои мијастенични симптоми (пр. диплопија, птоза и генерализирана слабост)

Корнеални нарушувања

Офталмолошките бета-блокатори може да предизвикаат сувост во очите. Внимателно треба да се третираат пациенти со корнеални нарушувања.

Хороидално одвојување

Одвојување на хороидеата е забележано при администрација на водена супресивна терапија (пр. тимолол, ацетозоламид) по процедури на филтрација.

Други бета-блокатори

Ефектот на интраокуларниот притисок или познатиот ефект на системска бета-блокада може да бидат зголемени кога тимолол се дава кај пациенти кои веќе примале системски бета-блокатор. Одговорот на овие пациенти треба да биде следен. Употребата на два локални бета-адренергични блокатори или на два локални инхибитори на јаглеродната анхидраза не е препорачана. (види дел 4.5).



Хируршка анестезија

Офталмолошките бета-блокатори може да го блокираат системскиот бета-агонистички ефект пр. на адреналин. Анестезиолозите треба да се информирани кога пациентот прима тимолол.

Хипертироидизам

Бета-блокаторите може да ги маскираат знаците на хипертироидизам.

Контакт со кожа

Простагландините и простагландинските аналози се биолошки активни супстанции кои може да се апсорбираат преку кожата. Жените кои се бремени или планираат да останат бремени треба да бидат особено внимателни при изложување на содржината на шишенцето. Во случај на несакан контакт со содржината од шишето, веднаш е потребно темелно чистење на изложениот дел.

Анафилактички реакции

Додека земаат лекови со бета-блокатори, пациентите кои имаат историја на атопија или историја на сериозна анафилактичка реакција на широк спектар на алергенси, може да не пројават реакција на вообичаените дози на адреналин кои се користат за третирање на анафилактички реакции.

Истовремена терапија

Тимолол може да врши интеракција со други лекови (видете дел 4.5).

Употреба на два локални простагландини не се препорачува.

Окуларни ефекти

Травопрост може постепено да ја промени бојата на очите поради зголемувањето на бројот на меланозоми (пигментни гранули) во меланоцитите. Пред започнување на третманот, пациентите треба да се запознаат со веројатноста од трајна промена на бојата на очите. Едностраното третирање може да предизвика трајна хетерохромија. Долготрајните ефекти врз меланоцитите и евентуалните последици од тоа во моментот се непознати. Промената на бојата на ирисот се одвива бавно и можно е да не биде забележлива со месеци, па дури и години. Промена на бојата на очите претежно е забележана кај пациенти со мешано обоени ириси, т.е. сино-кафена, сиво-кафена, жолто-кафена и зелено-кафена; меѓутоа, оваа појава е, исто така, забележана и кај пациенти со кафени очи. Обично, кафената пигментација околу зеницата се шири концентрично кон периферијата на заболеното око, но целиот ирис или негови делови може да станат повеќе кафенести. По прекинување на терапијата, не е забележано понатамошно зголемување на кафената пигментација на ирисот.

Во клинички испитувања извршени со контролни групи, при употребата на травопрост е забележано периорбитално и/или затемнување на кожата на очните капаци.

Травопрост може постепено да ги промени очните трепки на третираното око; овие промени се забележани кај околу половина од пациентите во клиничките испитувања и овде спаѓаат: зголемување на должината, густината, пигментацијата и/или бројот на трепките. Механизмот на промените на очните трепки и нивните долготрајни последици во моментот се непознати.

Во студиите извршени врз мајмуни, утврдено е дека травопрост предизвикува благо зголемување на пукнатините на очните капаци. Меѓутоа, овој ефект не е забележан во текот на клиничките испитувања и се смета дека е специфичен за конкретни врсти.



Не постојат искуства со употребата на Дуотрав за состојби на воспаление на окото, ниту пак за неоваскуларна или глаукома со аголно затворање, со тесен агол или конгени-тална глаукома, туку постојат само скромни искуства за тироидно заболување на очите, кај „pseudophakic“ пациенти (каде што природната лека е заменета со интраокуларна лека) со глаукома со отворен агол и кај пигментарна или псеудоексфолијативна глаукома.

Макуларна едема е пријавена за време на третман со простангландин F_{2a} . Се препорачува претпазливост при употребата на Дуотрав кај „aphakic“ пациенти (кои имаат недостиг од лека во окото), „pseudophakic“ пациенти со скината задна капсула на леките или леки со предна комора, или кај пациенти со познати фактори на ризик од појава на цистоидни макуларни едеми.

Кај пациенти со познати предиспонирачки фактори на ризик од појава на иритис/увеитис, и кај пациенти со активни интраокуларни воспаленија Дуотрав може да се користи, но со претпазливост.

Експиенси

Дуотрав содржи пропилен гликол кој може да предизвика иритираност на кожата.

Дуотрав содржи полиоксиетилен хидрогенско рицинуово масло 40 кое може да предизвика реакции на кожата.

Пациентите треба да се советуваат да ги извадат контактните леки пред апликација на Дуотрав и да почекаат 15 минути по капнувањето пред да ги вратат назад контактните леки (видете дел 4.2).

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Специфични испитувања за интеракции со травопрост и тимолол не се спроведени.

Постои можност за кумулативни дејства кои резултираат во хипотензија и/или забележителна брадикардија кога офталмолошките бета-блокатори се администрираат истовремено со орални блокатори на каналот за калциум, бета-адренергични блокатори, антиаритмици (вклучувајќи амиодарон), дигиталис гликозиди, парасимпатомиметици, гванетидин.

Хипертензивната реакција на нагло повлекување на клонидин може да се интензивира со земањето на бета-блокатори.

Пријавена е потенцирана системска бета-блокада (пр. намалување на срцевите отчукувања, депресија), при комбиниран третман на инхибитори на CYP2D6 (пр. кинидин, флуоксетин, пароксетин) со тимолол.

Повремено е пријавувана и појава на мидријаза како последица на истовремена употреба на офталмолошки бета-блокатор со адреналин (епинефрин).

Бета-блокаторите може да го зголемат хипогликемиското дејство на антидијабетските лекови. Бета-блокаторите може да ги камуфлираат знаците и симптомите на хипогликемија (видете дел 4.4).

4.6. Плодност, бременост и доене



Жени способни да забременат/контрацепција

Дуотрав не смее да се користи кај жени кои може да забременат, доколку не се преземат соодветни контрацептивни мерки (видете дел 5.3).

Бременост

Травопрост има штетно фармаколошко дејство врз бременоста и/или фетусот/новороденчето.

За употребата на Дуотрав или индивидуалните компоненти нема соодветни или има ограничени податоци. Тимолол не треба да се употребува за време на бременост, освен ако не е јасно неопходно.

Епидемиолошките студии не откриле малформативни ефекти, но покажале можен ризик за развој на интраутерина ретардација кога бета-блокаторите се администрираат по орален пат. Освен тоа, набљудувани се знаците и симптомите на бета-блокада (пр. брадикардија, отежнато дишење и хипогликемија) кај новороденче кога бета-блокаторите се администрирани до пораѓањето. Ако Дуотрав се администрирана до раѓањето, новороденчето треба внимателно да се набљудува во првите денови.

Дуотрав не треба да се употребува за време на бременост, освен доколку не е неопходно. За да се намали системската апсорпција видете дел 4.2.

Доење

Не е познато дали травопрост од капките за очи се излачува во мајчиното млеко. Испитувањата на животни покажуваат дека травопрост и метаболитите се излачуваат во мајчиното млеко..

Тимолол се излачува во мајчиното млеко со што има потенцијал да предизвика несакани реакции на доенчето. Меѓутоа, во однос на терапевтските дози на тимолол во капките за очи не е доволна за да биде присутна во мајчиното млеко и да ги манифестира клиничките симптоми на бета-блокаторите кај новороденчето. За да се намали системската апсорпција, видете дел 4.2, Употребата на Дуотрав кај жени доилки не се препорачува.

Плодност

Не постојат докази за влијанието на Дуотрав врз плодноста кај човекот. Проучувањата извршени врз животни не покажуваат никакво влијание на травопрост или тимолол врз плодноста, во услови на дози поголеми за 250 пати од максималната препорачана окуларна доза за човек.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Дуотрав нема или незначително влијае врз способноста за возење и употреба на машини.

Како и кај сите капки за очи, можна е појава на привремено заматен вид или други визуелни нарушувања. Доколку настане заматен вид при нанесувањето, пациентот треба да почека видот да му се избистри, а потоа да се одлучи да управува возило или да ракува со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносен профил



Во клинички испитувања, каде 2170 пациенти се третирани со Дуотрав, најчесто пријавува несакана реакција поврзана со третманот е хиперимија (12.0%).

Табеларен преглед на несакани реакции

Следниве несакани ефекти се класифицирани според следнава фреквенција: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$) или непознати (не може да се процени врз основа на расположливите податоци). Во секоја група на фреквенција, несаканите ефекти се наведени според сериозноста на опаѓачкиот редослед

Класификација според органски системи	Честота	Несакани реакции
Нарушувања на имуниот систем	Нечести	пречувствителност
Психијатриски нарушувања	Ретки	нервоза
	Непознати	депресија
Нарушувања на нервниот систем	Нечести	вртоглавица, главоболка
	Непознато	цереброваскуларни настани, синкопа, парестезија
Нарушувања на око	Многу чести	окуларна хиперимија
	Чести	точкаст кератитис, болка во очите, нарушен вид, заматен вид, суво око, чешање во очите, нелагодност во очите, иритација
	Нечести	кератитис, иритис, конјуктивитис, воспаление на предна комора, блефаритис, фотофобија, намалена острина, астигматизам, очен оток, зголемено лачење на солзи, црвенило на очен капак, раст на очни трепки, очна алергија, конјунктивален едем, едем на очен капак.
	Ретки	корнеална ерозија, meibomianitis, конјунктивална хеморагија, создавање на крусти на раб на очен капак, трихијаза, distichiasis
	Непознато	макуларни едеми, пропаѓање (пролапс) на очните капаци, заболување на корнеата
Нарушувања на срцето	Нечести	брадикардија,
	Ретки	аритмија, неправилна срцева работа
	Непознати	срцева слабост, тахикардија, болка во градите, палпитација
Васкуларни нарушувања	Нечести	зголемен крвен притисок, намален крвен притисок
	Непознати	периферен едем
Респираторни, торакални и	Нечести	диспнеа, постназално капење



медијастинални нарушувања	Ретки	Дисфонија, бронхоспазам, кашлање, , иритираност на грлото, непријатно чувство во носот,
	Непознати	Астма
Гастроинтестинални нарушувања	Непознати	dysgeusia
Хепатобилијарни нарушувања	Ретки	зголемена аминотрансфераза на аланин, зголемена аминотрансфераза на аспартат
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво		
	Нечести	контактен дерматитис, хипертрихоза
	Ретки	уртикарија, обезбојување на кожа, алопеција, хиперпигментација на кожа (периокуларно)
	Непознати	осип
Нарушувања на мускулоскелетниот систем и на сврзното ткиво	Ретки	болка во екстремитетите
Бубрежни и уринарни нарушувања	Ретки	хроматурија
Генерални нарушувања и состојби на местото на апликација	Ретки	жед, болка во градите

Други несакани дејства кои се забележани во поврзаност со една од активните супстанции и кои може да се појават при употребата на Дуотрав.

Травопрост

Класификација според органски системи	МедДРА препорачана терминологија
Нарушувања на око	увеитис, нарушување на корнеата, conjunctival follicles, хиперпигментација на зеницата
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво	ексфолијација на кожа

Тимолол

Како и другите офталмолошки лекови за локална апликација, тимололот се апсорбира во системската циркулација. Ова може да предизвика слични несакани ефекти како и бета-блокирачките агенси. Споменати се несакани реакции кои се јавуваат и со офталмолошките бета блокатори. Можноста за појава на системски несакани реакции после локална апликација е помала во однос на системската апликација. За да се намали системската апликација, видете дел 4.2.

Класификација според органски системи	МедДРА препорачана терминологија
Нарушувања на имуниот систем	системски алергиски реакции вклучувајќи ангиоедем, уртикарија, локализиран и генерализиран исип, јадеж, анафилакса
Метаболни и нутритивни нарушувања	хипогликемија
Психијатриски нарушувања	инсомнија, кошмари, губење на меморија
Нарушувања на нервниот систем	церебрална исхемија, зголемување на знаците и симптомите на миастенија гравис



<u>Нарушувања на око</u>	знаци и симптоми на окуларна иритација (пр. горење, чешање, солзење, црвенило), хороидално одвојување по филтрациона хирургија (видете дел 4.4. Специјални предупредувања и мерки на претпазливост), намалена осетливост на корнеата, диплопија
<u>Нарушувања на срцето</u>	болка во градите, палпитации, едем, конгестивна срцева слабост, атриовентрикуларен блок, срцев удар
<u>Васкуларно нарушување</u>	Raynaud's феномен, ладни раце и стапала
<u>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</u>	бронхоспазам (главно кај пациенти со претходно постоечки бронхоспазам)
<u>Гастроинтестинални нарушувања</u>	dysgeusia, наузеја, диспепсија, дијареа, сува уста, абдоминална болка, повраќање,
<u>Нарушувања на кожа и поткожно ткиво</u>	Псоријазоформен исип или влошување на псорјазата
<u>Нарушувања на мускулоскелетниот систем и на сврзното ткиво</u>	мијалгија
<u>Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите</u>	сексуална дисфункција и намалено либидо
<u>Генерални нарушувања и состојби на местото на апликација</u>	астенија

Пријавување на очекувани несакани реакции

Пријавувањето на очекуваните несакани реакции по добивањето на одобрение за ставање на лекот во промет е важно. Овозможува континуирано мониторирање на бенефит/ризик балансот на лековите. Од здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите очекувани несакани реакции

4.9 Предозирање

Не постои можност од појава на локална предозираност со Дуотрав или таа да биде доведена во врска со токсичност.

Во случај на голтање на капките, симптомите на предозирање од системските бета блокатори вклучуваат брадикардија, хипотензија, бронхоспазам и срцева слабост.

Доколку настане предозираност со Дуотрав, третирањето треба да биде симптоматско и супортивно. Тимолол не се дијализира лесно.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Офталмолошки препарати против глаукома и миотици.
ATC код: S01ED51.

Механизам на дејство

Дуотрав содржи две активни супстанции: травопрост и тимолол малеат. Овие две компоненти го намалуваат очниот притисок преку комплементарни механизми на



дејствување и нивното комбинирano дејство резултира во додатно намалување на очниот притисок во споредба со било кое од овие соединенија индивидуално.

Травопрост, аналог на простагландин $F_{2\alpha}$, е целосен агонист којшто е мошне селективен и има висок афинитет за простагландинскиот FP рецептор и го намалува очниот притисок преку зголемување на истекувањето на водените телесни течности преку преградна мрежа и увеосклералните патишта. Намалувањето на очниот притисок кај човекот започнува за отприлика 2 часа по апликацијата, а максималното дејство се достигнува по 12 часа. Значајно намалување на очниот притисок може да се одржи за периоди поголеми од 24 часа со единечна доза.

Тимолол е неселективен адренергиски блокирачки агенс кој нема суштинско симпатомиметичко, директно миокардиско депресантско или дејство за стабилизирање на мембраната. Тонографските и флуорофотометриските проучувања кај човекот покажуваат дека неговото дејство првенствено е насочено кон намалување на формирањето на водените телесни течности и кон благо зголемување на капацитетот на истекување.

Секундарна фармакологија

Травопрост значително го зголеми главниот проток на крв во оптичкиот нерв кај зајци, по 7 дена од локалната окуларна апликација (1,4 микрограми, еднаш на ден).

Фармакодинамски дејства

Клинички дејства

Во едно дванаесетмесечно клиничко испитување со контролни групи извршено врз пациенти со глаукома со отворен агол или окуларна хипертензија и средна стандардна вредност на очниот притисок од 25 до 27 mmHg, ефектот на Дуотрав за намалување на средниот очен притисок, аплициран еднаш на ден - наутро, беше 8 до 10 mmHg. Неинфериорноста на Дуотрав во споредба со латанопрост 50 микрограми/ml + тимолол 5mg/ml во намалувањето на средниот очен притисок, беше евидентна во сите временски моменти на сите визити.

Во едно тримесечно клиничко испитување со контролни групи извршено врз пациенти со глаукома со отворен агол или окуларна хипертензија и средна стандардна вредност на очниот притисок од 27 до 30 mmHg, ефектот на Дуотрав за намалување на средниот очен притисок, аплициран еднаш на ден - наутро, беше 9 до 12 mmHg и беше до 2mmHg повисок од оној со травопрост 40 микрограми/ml аплициран еднаш на ден - навечер и 2 до 3 mmHg повисок од оној со тимолол 5 mg/ml аплициран двапати на ден. Забележано е статистички супериорно намалување кај утринската средна вредност на очниот притисок (8:00 ч. наутро - 24 часа по апликација на последната доза на Дуотрав) во споредба со травопрост, за време на сите визити во текот на испитувањето.

Во две тримесечни клинички испитувања со контролни групи извршени врз пациенти со глаукома со отворен агол или окуларна хипертензија и средна стандардна вредност на очниот притисок од 23 до 26 mmHg, ефектот на Дуотрав за намалување на средниот очен притисок, аплициран еднаш на ден - наутро, беше 7 до 9 mmHg. Намалувањата на средниот очен притисок беа неинфериорни, иако нумерички пониски, во однос на оние кои беа постигнати со паралелна терапија со травопрост 40 микрограми/ml аплициран еднаш на ден - навечер и тимолол 5 mg/ml аплициран еднаш на ден - наутро.

Во едно 6-неделно клиничко испитување со контролни групи извршено врз пациенти со глаукома со отворен агол или окуларна хипертензија и средна стандардна вредност



на очниот притисок од 24 до 26 mmHg, ефектот на Дуотрав (конзервиран со поликватерниум-1) за намалување на средниот очен притисок, аплициран еднаш на ден - наутро, беше 8 mmHg и еквивалентен на оној на Дуотрав (конзервиран со бензалкониум хлорид).

Критериумите за вклучување во постапките беа исти во текот на испитувањата, со исклучок на оние за почетните вредности на очниот притисок и реакцијата на претходната терапија за очен притисок. Клиничкиот развој на Дуотрав опфаќаше и пациенти кои не примаат и пациенти кои веќе примаат друга терапија. Недоволната реакција на моно-терапијата не беше критериум за вклучување.

Постоечките податоци покажуваат дека апликацијата навечер би можела да има некои предности во однос на намалувањето на средниот очен притисок. Треба да се земе предвид погодноста на пациентот и веројатноста за прифаќање од негова страна, доколку се препорача утринска, наспроти вечерна апликација.

5.2 Фармакокинетички својства

Апсорпција

Травопрост и тимолол се апсорбираат преку рожницата. Травопрост е пролек кој подлежи на брза естерска хидролиза во рожницата во активната слободна киселина. По еднодневната апликација на Дуотрав PQ кај здрави субјекти (N=22) во траење од 5 дена, слободната киселина на травопрост не можеше да се квантифицира во примероците на плазма земени од повеќето субјекти (94,4%) и, еден час по нанесување на дозата веќе не можеше да се забележи. Кога беше подобна за мерење ($\geq 0,01$ ng/ml, гранична вредност на анализата за квантификација), концентрациите се движеа од 0,01 до 0,03 ng/ml. Средната вредност на тимолол во стабилна состојба C_{max} беше 1,34 ng/ml, а T_{max} беше отприлика 0,69 часа по еднодневната апликација на Дуотрав.

Распределба

Слободната киселина на травопрост може да се мери во водената телесна течност во текот на првите неколку часа кај животни, а во човековата плазма само во текот на првиот час по окуларната апликација на Дуотрав. Тимолол може да се мери во човечката водена течност по окуларната апликација на тимолол, а во плазмата - до 12 часа по окуларната апликација на Дуотрав.

Биотрансформација

Метаболизмот е основниот начин за елиминација и на травопрост и на активната слободна киселина. Системските метаболитски патишта паралелно на оние на ендогениот простагландин $F_{2\alpha}$, кои се карактеризираат со намалување на 13-14. двојна врска, оксидација на 15-хидроксилните и β -оксидативните кинења на горниот страничен ланец.

Тимолол се метаболизира на два начини. Едниот начин создава страничен ланец на етаноламин на прстенот на тиадиазол, а другиот создава етанолски страничен ланец на морфолинскиот азот и втор сличен страничен ланец со карбонилна група непосредно до азотниот атом. $T_{1/2}$ на тимолол во плазмата е 4 часа по окуларната апликација на Дуотрав.

Елиминација

Слободната киселина на травопрост и неговите метаболити главно се излачуваат преку бубрезите. Во урината беа обновени помалку од 2% од окуларната доза на травопрост во вид на слободна киселина. Тимолол и неговите метаболити првенствено се



излучуваат преку бубрезите. Околу 20% од дозата на тимолол се излучуваат во урината непроменети, а остатокот се излучува во урината во вид на метаболити.

5.3 Предклинички безбедносни податоци

Кај мајмуните, утврдено е дека со апликација на Дуотрав двапати на ден се предизвикува зголемување на пукнатината на очниот капак и зголемена пигментација на ирисот слична на онаа која беше забележана при окуларната апликација на простаноиди.

Дуотрав конзервиран со поликватерниум-1 предизвикува минимална токсичност на очната површина, во споредба со капките за очи кои се конзервирани со бензалкониум хлорид, врз засадени човечки клетки на рожница и по извршена локална окуларна апликација кај зајци.

Травопрост

Локална окуларна апликација на травопрост, врз мајмуни, во концентрации до 0,012% на десното око, двапати на ден во траење од една година, не резултираше во системска токсичност.

Испитувања во однос на репродуктивната токсичност на травопрост се извршени врз стаорци, глвци и зајак, по пат на системска апликација. Наодите се блиски на агонистичкото дејство на рецепторот на FP во грлото на матката со рана ембриолеталност, постимплантатска загуба, фетотоксичност. Кај бремен стаорец, системската апликација на травопрост во дози 200 пати поголеми од клиничката доза во периодот на органогенеза, резултираше во зголемена инциденца на малформации. Кај бремени стаорци кои примиле ³H-травопрост, измерени се ниски нивоа на радиоактивност во амнионската течност и во ткивата на фетусот. Испитувањата во однос на репродукцијата и развојот покажуваат моќно дејство врз губење на фетусот, при што е забележана висока стапка кај стаорци и глвци (180 pg/ml и 30 pg/ml плазма, засебно), во услови на изложеност за 1,2 до 6 пати повеќе од клиничката изложеност (до 25 pg/ml).

Тимолол

Неклиничките податоци не покажуваат посебна опасност за луѓето кои примиле тимолол, засновано на класичните проучувања на безбедносната фармакологија, токсичност од повторена доза, генотоксичност, карциногенски потенцијал. Испитувањата на репродуктивната токсичност со тимолол покажаа задоцнето фетално окостување кај стаорци, без несакани дејства врз постнаталниот развој (7000 пати повеќе од клиничката доза) и зголемени фетални ресорпции кај зајци (14000 пати повеќе од клиничката доза).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Поликватерниум-1.

Манитол (E421).

Пропилен гликол (E1520).

Полиоксиетилен хидрогенско рицинуово масло 40 (HCO-40).

Борна киселина.

Натриум хлорид.



Натриум хидроксид и/или хлороводородна киселина (за прилагодување на pH).
Прочистена вода.

6.2 Некомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

2 години.

Да се исфрли 4 недели по првото отворање.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при складирање

Да се чува на температура под 30°C.

6.5 Вид и содржина на контејнерот

Овално шише од 2,5 ml со чеп за издавање и со навојно капаче, изработено од полипропилен и со надворешна обвивка.

Големина на пакувањето: 1, 3 или 6 шишиња.

Можно е на пазарот да не бидат достапни сите големини на пакувањето.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за исфрлање

Нема посебни услови.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Novartis Pharma Services Inc. Претставништво Македонија,
Бул. Партизански одреди 15A/2-14, Скопје, Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември 2017

10. НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ

Лекот за издава во аптека само на рецепт.

