

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DuoTrav 40 mikrogramów/mL + 5 mg/mL krople do oczu, roztwór.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mL roztworu zawiera 40 mikrogramów trawoprostu i 5 mg tymololu (w postaci maleinianu tymololu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jeden mL roztworu zawiera 10 mikrogramów polyquaternium-1 (POLYQUAD), 5 mg glikolu propylenowego i 1 mg polioksyetylenowanego uwodornionego oleju rycynowego 40 (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór (krople do oczu).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy DuoTrav jest wskazany do obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *Intraocular Pressure, IOP*) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których nie uzyskuje się wystarczającej odpowiedzi po stosowaniu miejscowych leków beta-adrenolitycznych lub analogów prostaglandyn (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych, w tym u pacjentów w podeszłym wieku

Zalecana dawka to jedna kropla produktu leczniczego DuoTrav, zakraplana raz na dobę, rano lub wieczorem, do worka spojówkowego chorego oka (oczu). Produkt powinien być podawany każdego dnia o tej samej porze.

W przypadku pominięcia dawki, leczenie należy kontynuować podając następną planową dawkę. Nie przekraczać dawki jednej kropli do chorego oka (oczu) na dobę.

Specjalne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie prowadzono badań produktu DuoTrav ani tymololu 5 mg/mL w postaci kropli do oczu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek.

Trawoprost badano u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego (klirens kreatyniny na dolnej granicy 14 mL/min). Nie było potrzeby wprowadzania żadnych zmian dawkowania u tych pacjentów.

Nie wydaje się prawdopodobne, aby pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek wymagali dostosowania dawkowania produktu DuoTrav (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego DuoTrav u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Pacjent powinien odkręcić i zdjąć z butelki zakrętkę ochronną bezpośrednio przez użyciem produktu. Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu zawartego w butelce, należy zwrócić uwagę by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni.

Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty ogranicza układowe wchłanianie produktu. Takie postępowanie może zmniejszyć ogólnoustrojowe działania niepożądane i zwiększyć działanie miejscowe produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden lek do oczu, to każdy z leków należy podawać z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy (patrz punkt 4.5).

W przypadku zamiany innego leku przeciwjaskrowego na DuoTrav, należy odstawić wcześniej stosowany lek przeciwjaskrowy a stosowanie produktu DuoTrav rozpocząć następnego dnia.

Pacjentów należy informować o konieczności zdejmowania miękkich soczewek kontaktowych przed podaniem produktu DuoTrav i odczekania 15 minut po zakropleniu do ich ponownego założenia (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne leki beta-adrenolityczne.

Reaktywne choroby dróg oddechowych, w tym astma oskrzelowa lub astma oskrzelowa w wywiadzie, ciężka obturacyjna choroba płuc.

Bradykardia zatokowa, zespół chorej zatoki, w tym blok przedsionkowo-zatokowy drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowany stymulatorem serca. Jawna niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.

Ciężki alergiczny nieżyt nosa i zmiany zanikowe rogówki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania ogólne

Podobnie jak inne produkty lecznicze podawane miejscowo do oczu, trawoprost i tymolol wchłaniają się ogólnie. Ze względu na zawartość tymololu, substancji czynnej o działaniu beta-adrenolitycznym, podczas stosowania produktu mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych dotyczące układu sercowo-naczyniowego i płuc, a także inne działania niepożądane, które obserwuje się podczas stosowania produktów leczniczych zawierających beta-adrenolityki o działaniu ogólnym. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Informacja, jak zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu, patrz punkt 4.2.

Choroby serca

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą

Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz nadciśnieniem, leczenie lekami beta-adrenolitycznymi powinno być poddane szczególnie starannej ocenie wraz z rozważeniem zastosowania innych substancji czynnych. Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego powinni być obserwowani w kierunku objawów pogorszenia przebiegu tych chorób i wystąpienia działań niepożądanych.

Ze względu na ujemny wpływ na czas przewodnictwa, leki beta-adrenolityczne można podawać pacjentom z blokiem serca pierwszego stopnia wyłącznie z zachowaniem ostrożności.

Choroby naczyń

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami/chorobami krążenia obwodowego (tj. ciężkimi postaciami choroby Raynaud'a lub zespołu Raynaud'a) powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

Choroby układu oddechowego

Po podaniu do oka niektórych leków beta-adrenolitycznych opisywano reakcje dotyczące układu oddechowego, w tym zgon spowodowany skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą.

Produkt DuoTrav powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z lekką lub umiarkowaną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i wyłącznie wtedy, gdy spodziewana korzyść przewyższa możliwe ryzyko.

Hipoglikemia/cukrzyca

Leki beta-adrenolityczne powinny być podawane z zachowaniem ostrożności u pacjentów predysponowanych do występowania samoistnej hipoglikemii lub u chorych na cukrzycę chwiejną, ponieważ leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Oslabienie mięśni

Zgłaszano, że beta-adrenolityczne produkty lecznicze potęgowały osłabienie mięśni związane z pewnymi objawami miastenii (np. podwójne widzenie, opadanie powiek i uogólnione osłabienie).

Choroby rogówki

Leki beta-adrenolityczne stosowane do oczu mogą wywoływać suchość oka. Pacjenci z chorobami rogówki powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

Odwarstwienie naczyniówki

Podczas podawania leków zmniejszających wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) opisywano przypadki odwarstwienia naczyniówki po zabiegu filtracyjnym.

Inne leki beta-adrenolityczne

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działania wynikające z ogólnego blokowania receptorów beta-adrenergicznych mogą ulegać nasileniu, gdy tymolol jest podawany pacjentom przyjmującym już ogólnie działające produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne. Odpowiedź na leczenie występującą u tych pacjentów należy starannie obserwować. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch miejscowo podawanych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (patrz punkt 4.5).

Znieczulenie do zabiegów chirurgicznych

Leki beta-adrenolityczne podawane w postaci produktów stosowanych do oczu mogą blokować działanie leków beta-agonistycznych działających ogólnie, np. adrenaliny. Anestezjolog powinien być

poinformowany przez pacjenta o stosowaniu tymololu.

Nadczynność tarczycy

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy.

Kontakt ze skórą

Prostaglandyny i analogi prostaglandyn są substancjami aktywnymi biologicznie, które mogą wchłaniać się przez skórę. Kobiety ciężarne lub zamierzające zajść w ciążę powinny zachowywać odpowiednie środki ostrożności, aby uniknąć bezpośredniego narażenia na zawartość butelki. W przypadku wystąpienia mało prawdopodobnego zdarzenia, jakim mógłby być kontakt z znaczną częścią zawartości butelki, należy niezwłocznie zmyć starannie powierzchnię narażoną na działanie produktu.

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania produktów leczniczych blokujących receptory beta-adrenergiczne pacjenci z atopią w wywiadzie lub ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi na różnorodne alergenów mogą silniej reagować na powtarzaną ekspozycję na alergen i nie reagować na zwykle stosowane dawki adrenaliny podawanej w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Jednocześnie prowadzone leczenie

Tymolol może wchodzić w interakcje z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch miejscowo podawanych produktów leczniczych zawierających prostaglandyny.

Działania na narząd wzroku

Trawoprost może powodować stopniową zmianę koloru oka poprzez zwiększanie liczby melanosomów (ziarnistości barwnikowych) w melanocytach. Przed rozpoczęciem leczenia pacjent musi być poinformowany o możliwości pojawienia się trwałej zmiany koloru oka. Jednostronne leczenie może spowodować stałą różnobarwność oczu. Obecnie nie są znane odległe efekty wpływu tego zjawiska na melanocyty i jego następstwa. Zmiany w zabarwieniu tęczówki postępują powoli i mogą pozostawać niezauważone w ciągu miesięcy i lat. Zmiany zabarwienia oczu obserwowano głównie u pacjentów o mieszanym kolorze tęczówek, tj. niebiesko-brązowym, szaro-brązowym, żółto-brązowym i zielono-brązowym; obserwowano je także u pacjentów z oczami koloru brązowego. W typowym obrazie przebarwienia, brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozchodzi się koncentrycznie w kierunku obwodowym, ale cała tęczówka lub jej fragmenty mogą być silniej zabarwione na brązowo. Po przerwaniu leczenia nie obserwowano dalszego zwiększania zawartości brązowego barwnika w tęczówce.

W kontrolowanych badaniach klinicznych opisywano przyciemnienie skóry wokół gałek ocznych i (lub) na powiekach, występujące w związku ze stosowaniem trawoprostu.

Podczas stosowania analogów prostaglandyn obserwowano zmiany w obrębie gałek ocznych i powiek, w tym pogłębienie bruzdy powiek.

Trawoprost może powodować stopniową zmianę wyglądu rzęs leczonego oka lub oczu; zmiany te, obserwowane u około połowy pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, obejmują: zwiększenie długości, grubości, zabarwienia i (lub) liczby rzęs. Mechanizm powstawania zmian dotyczących rzęs oraz ich odległe następstwa są obecnie nieznane.

W badaniach prowadzonych na małpach wykazano, że trawoprost powodował niewielkie powiększenie szpary powiekowej. Działania takiego nie obserwowano jednak w trakcie badań

klinicznych i uważa się je za specyficzne dla danego gatunku zwierząt.

Brak jest doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego DuoTrav u chorych ze stanem zapalnym oczu, jak również w przypadkach jaskry neowaskularnej, jaskry z zamkniętym kątem przesączania, jaskry z wąskim kątem przesączania, ani jaskry wrodzonej, zaś tylko ograniczone doświadczenia zebrano u pacjentów ze schorzeniami oczu na tle chorób tarczycy, chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania u pacjentów z bezsoczewkowością rzekomą oraz w jaskrze barwnikowej lub jaskrze w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji.

Podczas leczenia analogami prostaglandyny $F_{2\alpha}$ opisywano obrzęk płamki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu DuoTrav u pacjentów z bezsoczewkowością, bezsoczewkowością rzekomą z rozdarciem tylnej części torby soczewki lub zaimplantowaną soczewką przedniokomorową, a także u chorych ze znanymi czynnikami ryzyka powstania torbielowatego obrzęku płamki.

DuoTrav należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zapalenia tęczówki/błony naczyniowej oka oraz u pacjentów z aktywnym procesem zapalnym wewnątrz oka.

Substancje pomocnicze

DuoTrav zawiera glikol propylenowy, który może powodować podrażnienie skóry.

DuoTrav zawiera polioksyetylenowany uwodorniony olej rycynowy 40, który może wywoływać reakcje skórne.

Pacjentów należy informować o konieczności zdejmowania miękkich soczewek kontaktowych przed podaniem produktu DuoTrav i odczekania 15 minut po zakropleniu do momentu ich ponownego założenia (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji trawoprostu lub tymololu.

Możliwe jest występowanie działania addycyjnego, objawiającego się niedociśnieniem i (lub) znaczną bradykardią, gdy roztwory leków beta-adrenolitycznych w postaci kropli do oczu podawane są jednocześnie z doustnymi antagonistami kanału wapniowego, produktami leczniczymi blokującymi receptory beta-adrenergiczne, lekami przeciwartmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatikomimetykami lub guanetydyną.

Podczas przyjmowania leków blokujących receptory beta-adrenergiczne może wystąpić nasiloną reakcją nadciśnieniową po nagłym odstawieniu klonidyny.

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, fluoksetyny, paroksetyny) z tymololem opisywano nasilenie ogólnoustrojowej blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. zmniejszenie częstości akcji serca, depresja).

Sporadycznie opisywano rozszerzenie źrenic w wyniku jednoczesnego stosowania leków beta-adrenolitycznych podawanych do oka i adrenaliny (epinefryny).

Produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

DuoTrav nie może być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym, o ile nie stosują one odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Trawoprost wywiera szkodliwe działanie farmakologiczne na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodu/novorodka.

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu DuoTrav lub jego poszczególnych składników u kobiet w okresie ciąży. Tymolol nie powinien być stosowany w czasie ciąży o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Wyniki badań epidemiologicznych, dotyczących doustnego podawania leków beta-adrenolitycznych, nie ujawniły wywoływania wad wrodzonych, ale wykazały ryzyko wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu. Ponadto u noworodków, których matki otrzymywały leki beta-adrenolityczne do czasu porodu, obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, niedociśnienie, zatrzymanie oddechu i hipoglikemię). Jeśli produkt DuoTrav jest podawany do momentu porodu, noworodek powinien być starannie monitorowany w ciągu pierwszych dni życia.

Produktu DuoTrav nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Informacje, jak zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu, patrz punkt 4.2.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trawoprost podawany w postaci kropli do oczu przenika do mleka ludzkiego. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały przenikanie trawoprostu i jego metabolitów do mleka. Tymolol przenika do mleka, co grozi wystąpieniem ciężkich reakcji niepożądanych u niemowlęcia karmionego piersią. Jednakże, podczas stosowania w dawkach terapeutycznych tymololu w postaci kropli do oczu, nie jest prawdopodobne uzyskanie w mleku poziomów wystarczających, aby wywołać objawy zablokowania receptorów beta-adrenergicznych u noworodka. Informacje, jak zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu, patrz punkt 4.2.

Nie zaleca się stosowania produktu DuoTrav przez kobiety karmiące piersią.

Płodność

Nie ma danych na temat wpływu produktu DuoTrav na płodność u ludzi. Badania prowadzone na zwierzętach nie ujawniły żadnego wpływu trawoprostu na płodność w dawkach do 75 razy większych od maksymalnych dawek stosowanych do oczu u ludzi, oraz nie obserwowano istotnego wpływu tymololu przy tym poziomie dawkowania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

DuoTrav nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podobnie jak po podaniu innych kropli do oczu, może wystąpić przejściowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia. Jeżeli po zakropleniu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługi maszyny musi poczekać do momentu powrotu ostrości widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych obejmujących 2 170 pacjentów leczonych produktem DuoTrav, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem było przekrwienie oka (12,0%).

Tabelaryczne podsumowanie reakcji niepożądanych

Poniżej wymieniono w tabeli działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pogrupowano je według klasyfikacji układów i narządów oraz zaklasyfikowano według następującej konwencji: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane umieszczone w obrębie każdej kategorii określającej częstość ich występowania wymieniono w kolejności od najcięższych do najłagodniejszych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt częste	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Rzadkie	Nerwowość
	Częstość nieznana	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt częste	Zawroty głowy, bóle głowy
	Częstość nieznana	Epizody mózgowo-naczyniowe, omdlenia, parestezje
Zaburzenia oka	Bardzo częste	Przekrwienie oka
	Częste	Punkcikowate zapalenie rogówki, ból oka, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, suchość oka, świąd oka, dyskomfort w oku, podrażnienie oka
	Niezbyt częste	Zapalenie rogówki, zapalenie tęczówki, zapalenie spojówek, zapalenie komory przedniej oka, zapalenie brzegów powiek, światłowstręt, zmniejszenie ostrości widzenia, niedomoga widzenia (astenopia), obrzęk oka, zwiększone łzawienie, zaczerwienienie powiek, nadmierny wzrost rzęs, alergia oka, obrzęk spojówek, obrzęk powiek
	Rzadkie	Erozja rogówki, zapalenie gruczołów tarczkowych, krwawienie ze spojówek, strupki na brzegach powiek, podwinięcie rzęs, dwurzędność rzęs
	Częstość nieznana	Obrzęk płamki, opadanie powiek, pogłębienie bruzdy powiek, nadmierne zabarwienie tęczówki, choroba rogówki
Zaburzenia serca	Niezbyt częste	Bradykardia
	Rzadkie	Zaburzenia rytmu serca, nieregularna częstość akcji serca
	Częstość nieznana	Niewydolność serca, tachykardia, ból w klatce piersiowej, kołatania serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt częste	Zwiększone ciśnienie krwi, zmniejszone ciśnienie krwi
	Częstość nieznana	Obrzęki obwodowe

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt częste	Duszność, wyciek wydzieliny z nosa
	Rzadkie	Utrata głosu, skurcz oskrzeli, kaszel, podrażnienie gardła, ból części ustnej gardła, dyskomfort w nosie
	Częstość nieznana	Astma
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana	Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadkie	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt częste	Kontaktowe zapalenie skóry, nadmierne owłosienie, nadmierne zabarwienie skóry (wokół oczu)
	Rzadkie	Pokrzywka, przebarwienie skóry, łysienie
	Częstość nieznana	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadkie	Bóle kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadkie	Chromaturia (niebiesko-zielone zabarwienie moczu)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadkie	Wzmoczone pragnienie, zmęczenie

Dodatkowe działania niepożądane, obserwowane podczas stosowania jednej z substancji czynnych, które potencjalnie mogą wystąpić w związku ze stosowaniem produktu DuoTrav:

Trawoprost

Klasyfikacja układów i narządów	Zalecana nazwa MedDRA
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergia sezonowa
Zaburzenia psychiczne	Lęk, bezsenność
Zaburzenia oka	Zapalenie błony naczyniowej oka, brodawki spojówek, wydzielina z oka, obrzęk wokół oczu, świąd powiek, wywinięcie powiek, zaćma, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, opryszczka narządu wzroku, zapalenie oka, fotopsja, wyprysk na powiekach, widzenie efektu halo, niedoczulica oka, zabarwienie komory przedniej oka, rozszerzenie źrenic, nadmierne zabarwienie rzęs, zgrubienie rzęs, ubytki w polu widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy, szum uszny
Zaburzenia naczyniowe	Zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia krwi, zwiększenie skurczowego ciśnienia krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nasilenia astmy, alergiczny nieżyt nosa, krwawienie z nosa, zaburzenia oddechowe, przekrwienie błony śluzowej nosa, suchość błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Reaktywacja wrzodu trawiennego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka, zaparcie, suchość jamy ustnej, ból brzucha, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Złuszczenie skóry, nieprawidłowa faktura włosów, alergiczne zapalenie skóry, zmiany barwy włosów, wypadanie brwi lub rzęs, świąd, nieprawidłowy porost włosów, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie
Badania diagnostyczne	Zwiekszenie swoistego antygenu sterczowego

Tymolol

Podobnie jak inne produkty lecznicze podawane miejscowo do oka, tymolol wchlania się do krążenia ogólnego. Może to powodować podobne działania niepożądane jak obserwowane w przypadku leków beta-adrenolitycznych działających ogólnie. Dodatkowo wymienione reakcje niepożądane obejmują reakcje obserwowane dla całej klasy leków beta-adrenolitycznych podawanych do oka. Dodatkowe działania niepożądane, obejmują reakcje obserwowane w przypadku całej grupy leków beta-adrenolitycznych stosowanych do oczu. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Informacje, jak zmniejszyć ogólnoustrojowe wchląnianie produktu, patrz punkt 4.2.

Klasyfikacja układów i narządów	Zalecana nazwa MedDRA
Zaburzenia układu immunologicznego	Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę, ograniczoną lub uogólnioną wysypkę, świąd, anafilaksję
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna, koszmary senna, utrata pamięci
Zaburzenia układu nerwowego	Niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych nużliwości mięśni (<i>myasthenia gravis</i>)
Zaburzenia oka	Objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. pieczenie, klucie, świąd, łzawienie, zaczerwienienie), odwarstwienie naczyniówki po zabiegu filtracji (patrz punkt 4.4), zmniejszenie wrażliwości rogówki, podwójne widzenie
Zaburzenia serca	Obrzęki, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyń	Zespół Raynauda, ziębnienie dłoni i stóp
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, niestrawność, biegunka, suchość w ustach, bóle w nadbrzuszu, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka przypominająca łuszczycę lub zaostrenie łuszczycy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia czynności płciowych, zmniejszenie libido
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie wydaje się, aby możliwe było miejscowe przedawkowanie produktu DuoTrav ani wystąpienie objawów toksycznych związanych z takim przedawkowaniem.

W razie przypadkowego przedawkowania, objawy przedawkowania wynikające z ogólnoustrojowej blokady receptorów beta-adrenergicznych, mogą obejmować: bradykardię, niedociśnienie, skurcz oskrzeli i niewydolność serca.

W razie przedawkowania produktu DuoTrav leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Tymolol nie poddaje się łatwo dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki okulistyczne: preparaty przeciwjaskrowe i miotyki, Kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Produkt leczniczy DuoTrav zawiera dwie substancje czynne: trawoprost i maleinian tymololu. Te dwa składniki zmniejszają ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez uzupełniające się mechanizmy działania, dzięki czemu połączone efekty obu leków powodują dodatkowe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z leczeniem każdym z nich stosowanym osobno.

Trawoprost, analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$, jest pełnym agonistą o dużej wybiórczości i powinowactwie do receptora prostaglandynowego FP; zmniejsza on ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej przez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania oka i szlakiem naczyńkowo-twardówkowym. U człowieka, obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego rozpoczyna się po około 2 godzinach od zakropienia, a najsilniejsze działanie występuje po 12 godzinach. Znaczące obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego może utrzymywać się przez okres ponad 24 godzin od podania pojedynczej dawki.

Tymolol jest nieselektywnym lekiem blokującym receptory adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego na serce i działania stabilizującego błony komórkowe. Badania tonograficzne i fluorofotometryczne prowadzone u człowieka wskazują, że główne działanie tymololu jest związane ze zmniejszeniem wytwarzania cieczy wodnistej oraz niewielkim zwiększeniem jej odpływu.

Wtórne właściwości farmakologiczne

Trawoprost znacząco zwiększał przepływ krwi przez głowę nerwu wzrokowego u królików po 7 dniach miejscowego podawania do oka (1,4 mikrograma, raz na dobę).

Działanie farmakodynamiczne

Efekty kliniczne

W dwunastomiesięcznym, kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły 25 do 27 mmHg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu DuoTrav raz na dobę, rano, wynosiło 8 do 10 mmHg. Spośród wszystkich punktów czasowych zebranych ze wszystkich wizyt lekarskich wykazano nie gorszą skuteczność (*non-inferiority*) produktu DuoTrav w porównaniu z latanoprostem 50 mikrogramów/mL + tymololem 5 mg/mL w zakresie średniego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

W trzymiesięcznym, kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły 27 do 30 mmHg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu DuoTrav raz na dobę, rano, wynosiło 9 do 12 mmHg i było o 2 mmHg większe niż po stosowaniu trawoprostu 40 mikrogramów/mL raz na dobę, wieczorem oraz o 2 do 3 mmHg większe niż po stosowaniu tymololu 5 mg/mL dwa razy na dobę. Na podstawie wszystkich wizyt lekarskich obejmujących badanie zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie porannego średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego (o godzinie 08:00 rano, po upływie 24 godzin od podania ostatniej dawki produktu DuoTrav) w porównaniu z trawoprostem.

W dwóch trzymiesięcznych, kontrolowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły 23 do 26 mmHg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu DuoTrav raz na dobę, rano, wynosiło 7 do 9 mmHg. Średnie obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego były nie niższe, choć liczbowo mniejsze, niż uzyskiwane podczas jednoczesnego leczenia trawoprostem 40 mikrogramów/mL podawanym raz na dobę, wieczorem i tymololem 5 mg/mL, podawanym raz na dobę, rano.

W sześciotygodniowym, kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły 24 do 26 mmHg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu DuoTrav (konserwowanego polyquaternium-1) raz na dobę, rano, wynosiło 8 mmHg i było równoważne efektowi uzyskiwanemu po stosowaniu produktu DuoTrav konserwowanego chlorkiem benzalkoniowym.

Kryteria włączania były wspólne dla wszystkich badań za wyjątkiem kryteriów włączania dotyczących wartości wyjściowych ciśnienia wewnątrzgałkowego i odpowiedzi na wcześniejsze leczenie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe. Program klinicznych badań rozwojowych produktu DuoTrav obejmował zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów leczonych. Niewystarczająca odpowiedź na monoterapię nie stanowiła kryterium włączania.

Dostępne dane sugerują, że podawanie produktu wieczorem może mieć pewną przewagę w odniesieniu do średniego obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego. Zalecając sposób dawkowania należy uwzględnić wygodę pacjenta i prawdopodobieństwo zachowywania przezeń zaleconego schematu stosowania leku; rano bądź wieczorem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Trawoprost i tymolol wchłaniają się przez rogówkę. Trawoprost jest prolekiem, który w rogówce ulega szybkiej hydrolizie estrowej do aktywnego wolnego kwasu. Podczas podawania produktu DuoTrav (konserwowanego polyquaternium-1) zdrowym ochotnikom (N=22) przez 5 dni, trawoprost w formie wolnego kwasu był nieoznaczalny w próbkach osocza większości (94,4%) ochotników i nieoznaczalny w żadnej z próbek pobieranych po upływie godziny od podania. W przypadkach, w których stężenia trawoprostu były oznaczalne (limit oznaczalności $\geq 0,01$ ng/mL) ich wartości wynosiły od 0,01 do 0,03 ng/mL. Podczas podawania produktu DuoTrav raz na dobę średnia wartość C_{max} tymololu w stanie stacjonarnym wynosiła 1,34 ng/mL, a wartość T_{max} wynosiła około 0,69 godziny.

Dystrybucja

U zwierząt trawoprost w formie wolnego kwasu można oznaczyć w cieczy wodnistej w ciągu kilku pierwszych godzin od podania do oka produktu DuoTrav, a u ludzi w osoczu, tylko w ciągu pierwszej godziny po podaniu. Tymolol można oznaczyć u ludzi w cieczy wodnistej po podaniu tymololu do worka spojówkowego i w osoczu w ciągu 12 godzin od podania do worka spojówkowego produktu

DuoTrav.

Metabolizm

Metabolizm jest główną drogą eliminacji zarówno trawoprostu, jak i jego wolnego kwasu. Układowe szlaki metaboliczne trawoprostu są takie same jak szlaki metaboliczne endogennej prostaglandyny F_{2α}, charakteryzujące się redukcją wiązań podwójnych w pozycji 13-14, utlenianiem grup 15-hydroksylowych i β-oksydacyjnym odszczepianiem górnego łańcucha bocznego.

Tymolol jest metabolizowany dwiema drogami. Pierwsza prowadzi do powstania etanolaminowego łańcucha bocznego w pierścieniu tiadiazolowym, a druga do wytworzenia etanolowego łańcucha bocznego przy atomie azotu pierścienia morfolinowego oraz drugiego podobnego łańcucha bocznego z grupą karbonylową, sąsiadującego z atomem azotu. Wartość t_{1/2} tymololu w osoczu po podaniu do worka spojówkowego produktu DuoTrav wynosi 4 godziny.

Eliminacja

Trawoprost w formie wolnego kwasu oraz jego metabolity wydalone są głównie przez nerki. Poniżej 2% dawki trawoprostu podanej do worka spojówkowego wydala się z moczem w formie wolnego kwasu. Tymolol i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki. Około 20% dawki tymololu wydala się z moczem w formie niezmienionej, a pozostała część w formie metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U małp wykazano, że podawanie produktu DuoTrav dwa razy na dobę powodowało zwiększenie szpary powiekowej i zwiększenie pigmentacji tęczówki podobne do obserwowanego podczas podawania prostanoidów do oka.

W badaniach prowadzonych na hodowlach ludzkich komórek rogówki oraz na królikach, po podaniu miejscowym do oka, produkt leczniczy DuoTrav konserwowany polyquaternium-1 wywoływał minimalne działanie toksyczne na powierzchni oka w porównaniu do kropli do oczu konserwowanych chlorkiem benzalkoniowym.

Trawoprost

Miejscowe podawanie trawoprostu małpom do prawego worka spojówkowego w stężeniu do 0,012%, dwa razy na dobę przez rok, nie powodowało żadnych ogólnych działań toksycznych.

Badania toksycznego wpływu trawoprostu na rozrodczość prowadzono na szczurach, myszach i królikach, z zastosowaniem ogólnej drogi podawania. Obserwowane zmiany wiązały się z agonistycznym oddziaływaniem na receptor FP macicy i objawiały się wczesną śmiertelnością płodów, poimplantacyjną utratą płodów i działaniami toksycznymi na płód. Podawanie ogólne trawoprostu w okresie organogenezy ciężarnym samicom szczurów w dawkach ponad 200 razy większych od dawek klinicznych, powodowało zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych. U ciężarnych samic szczurów otrzymujących ³H-trawoprost, niewielki poziom radioaktywności oznaczano w płynie owodniowym i w tkankach płodu. Badania wpływu na rozrodczość i rozwój wykazały silny wpływ trawoprostu na utratę płodów, którą obserwowano z dużą częstością u szczurów i myszy (odpowiednio przy stężeniach w osoczu 180 pg/mL i 30 pg/mL) przy ekspozycji od 1,2 do 6 razy większej od narażenia klinicznego (do 25 pg/mL).

Tymolol

Dane uzyskane w badaniach nieklinicznych obejmujących konwencjonalne badania farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi dotyczące tymololu. Badania toksyczności reprodukcyjnej tymololu wykazały opóźnienie kostnienia u płodów szczurów przy braku niekorzystnego wpływu na rozwój pourodzeniowy (po stosowaniu dawek 7000 razy przekraczających

dawkę kliniczną) i zwiększenie resorpcji płodów u królików (po stosowaniu dawek 14000 razy przekraczających dawkę kliniczną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polyquaternium-1
Mannitol (E421)
Glikol propylenowy (E1520)
Polioksyetylenowany uwodorniony olej rycynowy 40 (HCO-40)
Kwas borowy
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek i (lub) kwas solny (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Produkt należy wyrzucić po upływie 4 tygodni od pierwszego otwarcia butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Owalna butelka o pojemności 2,5 mL, wykonana z polipropylenu (PP) lub polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) z końcówką umożliwiającą zakraplanie, wykonaną z polipropylenu (PP) lub polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) i zakrętką, wykonaną z polipropylenu (PP), umieszczona w torebce.

Wielkości opakowań: 1, 3 lub 6 butelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/338/001-6

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 kwietnia 2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 października 2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>