

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUOTRAV® Steril Oftalmik Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Travoprost	40 µg/ml
Timolol	5 mg/ml (timolol maleat olarak)

Yardımcı maddeler:

Polikuaterniyum-1 (POLYQUAD)	10 µg/ml
Polipropilen glikol	5 mg/ml
Polioksietilen hidrojene hint yağı 40 (HCO-40)	1 mg/ml
(Bölüm 4.4'e bakınız)	

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar:

DUOTRAV, topikal beta blokörlere veya prostaglandin analoglarına yetersiz yanıt veren, açık açılı glokomlu veya oküler hipertansiyonlu hastalarda artan göz içi basıncını (GİB) düşürmede kullanılır (Bölüm 5.1'e bakınız).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Bir damla DUOTRAV hasta gözün/gözlerin konjunktival kesesine, sabah veya akşam, günde bir defa bir damla damlatılarak uygulanır. Her gün aynı saatte uygulanmalıdır.

Uygulamanın ardından nazolakrimal oklüzyon veya göz kapaklarının nazikçe kapatılması tavsiye edilmektedir. Bu durum, oküler yolla uygulanan tıbbi ürünün sistemik emilimini azaltarak sistemik istenmeyen etkilerin azalmasına neden olabilir.

Eğer birden fazla oftalmik tıbbi ürün kullanılıyorsa, iki kullanım arasında en az 5 dakika beklenmelidir (Bölüm 4.5'e bakınız).

Bir damlatma unutulduğu takdirde, tedaviye normal planlanan bir sonraki damlatma ile devam edilmelidir. Hasta göze günde bir kereden fazla uygulama yapılmamalıdır.

Diğer bir oftalmik antiglok om ajanından DUOTRAV tedavisine geçilecek ise, diğer ürün bırakılmalı, ertesi gün DUOTRAV uygulanmasına başlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Oküler kullanım içindir.

Hasta, koruyucu keseyi kullanımdan hemen önce çıkarmalıdır. Damlatıcı ucun ve çözeltinin kirlenmesini önlemek için, şişenin ucunun göz kapaklarına ve diğer alanlara değdirilmemesine dikkat edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda DUOTRAV veya timolol 5 mg/ml göz damlası ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Travoprost, orta ile ciddi karaciğer yetmezliği olan ve orta ile ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 14 ml/dak kadar düşük) çalışılmıştır. Bu hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda DUOTRAV'ın etkililiği ve güvenliği saptanmamıştır ve yeterli veri elde edilinceye kadar bu hastaların ürünü kullanmaları tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Özel bir doz ayarlaması gerekli değildir. Yetişkinlerdeki kullanım ile aynıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar:

Travoprost, timolol veya preparatın içindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Bronşiyal astımı olan hastalarda, bronşiyal astım öyküsü olanlarda veya ağır kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, sinüs bradikardisinde, ikinci veya üçüncü dereceden atrio-ventriküler blokta, belirgin kalp yetmezliğinde veya kardiyojenik şokta kontrendikedir.

Ciddi alerjik rinit ve bronşiyal aşırı duyarlılıkta, korneal distrofilerde veya diğer beta blokörlere aşırı duyarlı hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sistemik Etkiler

Diğer topikal uygulanan oftalmik ajanlar gibi, travoprost ve timolol de sistemik olarak emilirler. Beta-adrenerjik blokörlerin sistemik uygulaması ile görülen aynı kardiyovasküler ve pulmoner advers etkiler içeriğindeki beta-adrenerjik timolole bağlı olarak görülebilir. Timolol ile tedaviye başlanmadan önce kalp yetmezliği açısından kontrol edilmelidir. Kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar kalp yetmezliği belirtileri için

gözlenmeli ve nabızları kontrol edilmelidir. Timolol maleat uygulamasının ardından astımlı hastalarda bronkospazma bağlı olarak ölüm ve nadiren kalp yetmezliğine bağlı ölüm gibi respiratuvar ve kardiyak reaksiyonlar rapor edilmiştir. Beta-adrenerjik reseptör bloke edici ajanlar akut hipogliseminin belirti ve semptomlarını maskeleyebilmeleri nedeniyle spontan hipoglisemili veya diyabetik hastalarda (özellikle labil diyabeti olanlarda) dikkatle kullanılmalıdır. Bu ajanlar ayrıca hipertiroidizmin bazı belirtilerini maskeleyebilirler ve Prinzmetal angininin daha kötüleşmesine, hipotansiyona, ciddi periferik ve merkezi dolaşım bozukluklarına yol açabilirler.

Prostaglandinler ve prostaglandin analogları deriden emilebilen, biyolojik olarak aktif maddelerdir. Hamile veya hamile kalmayı planlayan kadınlar şişe içeriği ile direkt temastan kaçınmak için gereken önlemleri almalıdırlar. Şişe içeriğinin önemli miktarı ile temas eden alan derhal, iyice temizlenmelidir.

Anafilaktik Reaksiyonlar

Beta-adrenerjik reseptör bloke edici ajanlar kullanılırken, atopi ya da çeşitli alerjenlere karşı ciddi anafilaktik reaksiyon öyküsü olan hastalar anafilaktik reaksiyonların tedavisinde kullanılan adrenalinin normal dozlarına karşı yanıt vermeyebilirler.

Eş zamanlı tedavi

Timolol bazı tıbbi ürünler ile etkileşime girebilir (bölüm 4.5'e bakınız).

DUOTRAV, beta bloke edici ajanları oral olarak kullanan hastalara uygulandığında, göz içi basınç üzerindeki etkisi veya sistemik beta blokajının bilinen etkileri güçlenebilir.

Aynı anda iki lokal beta adrenerjik bloke edici ajanın ya da iki lokal prostaglandinin kullanımı tavsiye edilmez.

Oküler Etkiler

Travoprost melanositlerdeki melanozomların (pigment granülleri) sayısını artırarak göz rengini zaman içinde değiştirebilir. Tedavi başlamadan önce hastaların göz rengindeki bu kalıcı değişiklik konusunda uyarılmaları gerekir. Tek taraflı tedavi kalıcı heterokromiye neden olabilir. Melanositler üzerindeki uzun süreli etkileri ve sonuçları tam olarak bilinmemektedir. İris rengindeki değişiklik yavaşça olur ve aylarca, yıllarca hissedilmeyebilir. Göz rengindeki değişiklik karma renkli gözlü hastalarda daha belirgin olarak görülür, örn: kahve-mavi, gri-kahve, sarı-kahve ve yeşil-kahve; ancak ayrıca kahverengi gözlü hastalarda da gözlemlenmiştir. Etkilenen gözlerde kahverengi pigmentasyon özellikle pupilin etrafından çevreye doğru konsantrik olarak genişlemesine karşın irisin tümü veya bazı alanları daha kahverengi olabilir. Tedavi kesildikten sonra, kahverengi iris pigmentinde daha fazla artış gözlenmemiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, travoprost kullanımı ile göz çevresi ve/veya göz kapağı derisinde koyulaşma bildirilmiştir.

Travoprost, tatbik edildiği gözdeki kirpikleri giderek değiştirebilir; bu değişiklikler klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısında gözlemlenmiştir; bunlar kirpiğin boy, kalınlık, renk ve/veya sayısındaki değişiklikleri kapsar. Kirpik değişikliklerinin mekanizması ve uzun dönemdeki sonuçları bilinmemektedir.

Travoprostun, maymun çalışmalarında palpebral fissürün hafifçe genişlemesine neden olduğu görülmüştür. Ancak, bu etki klinik çalışmalarda gözlenmemiş ve türe özel olduğu düşünülmüştür.

DUOTRAV, enflamatuvar oküler durumlarda ya da neovasküler, kapalı açılı, dar açılı veya doğuştan olan glokomda değerlendirilmemiştir ve tiroit göz rahatsızlıklarında, psödo fakik hastalardaki açık açılı glokomda ve pigmenter veya psödoeksfolyatif glokomlu hastalarda sınırlı deneyim vardır.

Afakik hastalarda, arka lens kapsülünün yırtılmış olduğu veya ön kamara lensi bulunan psödo fakik hastalarda veya kistoid maküler ödemle ilgili bilinen risk faktörleri bulunan hastalarda DUOTRAV, kullanılırken dikkatli olunması tavsiye edilir.

İritis/üveit için bilinen risk faktörlerine karşı eğilimli olan hastalarda, DUOTRAV dikkatli kullanılmalıdır.

DUOTRAV'ın içerdiği propilen glikol ciltte iritasyona neden olabilir.

DUOTRAV'ın içerdiği polioksietilen hidrojene hint yağı 40 deri reaksiyonlarına sebep olabilir.

Hastalara DUOTRAV uygulamasından önce kontakt lenslerini çıkarmaları ve damlatmanın ardından, kontakt lenslerini takmadan önce 15 dakika beklemeleri söylenmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Timolol içeren göz damlalarının oral kalsiyum kanal blokörleri, guanetidin veya beta blokör ajanlar, antiaritmikler, dijital glikozitler veya parasempatomimetikler ile eş zamanlı uygulandığında, hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardi ile sonuçlanabilecek aditif etki potansiyelleri vardır.

Beta blokörler kullanılırken, klonidinin aniden kesilmesine bağlı hipertansif reaksiyonun kuvveti artabilir.

Beta blokörler, antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkisinin artırabilir. Beta blokörler hipogliseminin belirti ve semptomlarını maskeleyebilir (Bölüm 4.4'e bakınız).

4.6. Gebelik ve laktasyon:

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DUOTRAV, yeterli gebeliği önleyici korunma yöntemleri kullanılmıyorsa, gebe kalma olasılığı bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır (Bölüm 5.3'e bakınız).

Gebelik dönemi

Travoprost, hamilelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkilere sahiptir.

Gebe kadınlarda travoprost göz damlasının kullanımı ile ilgili yeterli çalışma mevcut değildir. Travoprost ile yapılan hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (Bölüm 5.3'e bakınız). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Beta-blokörlerin sistemik kullanımı ile ilgili iyi kontrollü epidemiyolojik çalışmalar, malformatif etki göstermemiştir, ancak fetus veya yeni doğanlarda bradikardi gibi bazı farmakolojik etkiler gözlenmiştir. Sınırlı sayıda maruz kalınmış gebeliklerden elde edilen veriler, timolol göz damlasının gebelik veya fetus/yeni doğan bebeğin sağlığı üzerinde advers etkisinin olmadığını göstermiştir ancak bir vakada timolol göz damlası ile tedavi gören bir kadının fetusünde bradikardi ve aritmi rapor edilmiştir.

Şu ana kadar, başkaca ilgili epidemiyolojik veri bulunmamaktadır.

DUOTRAV, çok gerekli görülmedikçe, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Göz damlasındaki travoprostun insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları travoprost ve metabolitlerinin insan sütüne geçtiğini göstermiştir. Timolol insan sütüne geçmektedir. Ancak, göz damlasındaki timololün terapötik dozlarında, bebekler için hesaplanan timolol dozu klinik beta-blokajı yaratmak açısından çok düşük kalacaktır. Emziren kadınlarda DUOTRAV'ın kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

DUOTRAV'ın üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer göz damlalarında da olduğu gibi, geçici görme bulanıklığı veya diğer görsel rahatsızlıklar araç ya da makine kullanımını etkileyebilir. Uygulamadan sonra görmede bulanıklık meydana gelmesi durumunda, araç veya makine kullanılmadan önce, görme bulanıklığı düzelinceye kadar beklenmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler:

938 hastadan oluşan klinik çalışmalarda, DUOTRAV (koruyucu olarak benzalkonyum klorür içeren) günde bir kere uygulanmıştır. En çok rapor edilen istenmeyen etki oküler hiperemidir (%15). Oküler hiperemi geçiren hemen hemen tüm hastalar (%96) bu olayın sonucunda tedaviyi sonlandırmamışlardır.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler tedavi ilişkili olarak rapor edilmiştir ve şu şekilde sınıflandırılmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($> 1/100$ ile $< 1/10$ arası), yaygın olmayan ($> 1/1000$ ile $\leq 1/100$ arası), seyrek ($> 1/10,000$ ile $\leq 1/1000$ arası), çok seyrek ($\leq 1/10,000$), veya bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralamasında sunulmuştur.

DUOTRAV (koruyucu olarak benzalkonyum klorür içeren)

Psikiyatrik bozukluklar:

Yaygın: Sinirlilik
Bilinmiyor: Depresyon

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı
Bilinmiyor: Serebrovasküler olay, bayılma, parestezi

Göz bozuklukları

Çok yaygın: Oküler rahatsızlık, oküler hiperemi
Yaygın: Punktat keratit, ön kamarada enflamasyon, göz ağrısı, fotofobi, göz şişmesi, konjunktival kanama, görme keskinliğinde azalma, görmede rahatsızlık, görmede bulanıklık, göz kuruluğu, göz kaşınması, konjunktivit, lakrimasyon artışı, gözkapağı eritemi, blefarit, astenopi, kirpiklerde uzama
Yaygın olmayan: Kornea erozyonu, keratit, gözde alerji, konjunktival ödem, göz kapağında ödem
Seyrek: İritis
Bilinmiyor: Maküler ödem, göz kapağı düşüklüğü, korneal bozukluk

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Düzensiz kalp hızı, kalp atım hızında azalma
Yaygın olmayan: Aritmi
Bilinmiyor: Kalp yetmezliği, taşikardi

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Kan basıncında artma/azalma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Bronkospazm
Yaygın olmayan: Dispne, öksürük, orofaringeal ağrı, boğazda iritasyon, nazal rahatsızlık, postnazal akıntı
Bilinmiyor: Astım

Hepatobiliyer bozukluklar

Yaygın olmayan: Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Ürtiker, deride hiperpigmentasyon (perioküler)
Yaygın olmayan: Kontakt dermatit
Seyrek: Alopesi
Bilinmiyor: Deri döküntüsü

Kas iskelet sistemi ve bağ doku bozuklukları

Yaygın: Ekstremitelerde ağrı

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın olmayan: Kromatüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Susuzluk
Bilinmeyen: Göğüs ağrısı

DUOTRAV (koruyucu olarak polikuaterniyum-1 içeren) geliştirilmesinde yer alan 3 klinik çalışmada, 372 hasta 12 aya kadar DUOTRAV'a maruz kalmıştır. DUOTRAV (koruyucu olarak polikuaterniyum-1 içeren) ile ilgili olarak en sık bildirilen tedaviye bağlı istenmeyen etki, oküler veya konjunktival hiperemidir (%11.8). Gözde hiperemi gelişen hastaların büyük çoğunluğu (%91) bu olayın sonucunda tedaviyi sonlandırmamışlardır.

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda gözlenmiştir.

DUOTRAV (koruyucu olarak polikuaterniyum-1 içeren)

İmmün Sistem Hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Göz bozuklukları

Yaygın: Göz ağrısı, oküler rahatsızlık, göz kuruluğu, göz kaşıntısı, oküler hiperemi.

Yaygın olmayan: Punktat keratit, iritis, fotofobi, görmede bulanıklık, konjunktivit, meibomianit, göz kapağının kenarında kabuklanma astenopi, lakrimasyon artışı, kirpiklerde uzama.

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Bradikardi

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Deride renk değişimi, anormal kıl artışı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Kalp atım hızında azalma

DUOTRAV'ın etkin maddelerinin biri ile görülen ve DUOTRAV ile de meydana gelebilecek ek advers etkiler.

Travoprost:

Göz bozuklukları: Üveit, konjunktival rahatsızlık, konjunktival foliküller, iris hiperpigmentasyonu

Deri ve derialtı doku bozuklukları: Deri ekfoliyasyonu

Timolol:

Kardiyak bozukluklar: Kalp durması, atriyoventriküler blok, palpasyon

Sinir sistemi bozuklukları: Serebral iskemi, miyasteniya gravis

Göz bozuklukları: Diplopi

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar: Solunum yetmezliği, nazal konjesyon

Gastrointestinal bozukluklar: Diyare, bulantı

Metabolizma ve beslenme bozuklukları: Hipoglisemi

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar: Asteni

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Travoprost ile topikal bir doz aşımı oluşması ya da toksisite ile ilişkili olması beklenmemektedir.

Sistemik timolol doz aşımının en yaygın semptomları bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve kalp yetmezliğidir.

DUOTRAV ile doz aşımı gerçekleşirse, tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Timolol kolay diyaliz olmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler – antiglokom ürünleri ve miyotikler

ATC kodu: S01ED51

Etki Mekanizması

DUOTRAV iki etkin madde içerir: travoprost ve timolol maleat. Bu iki bileşen birbirini tamamlayan etki mekanizması ile göz içi basıncını düşürürler ve ortak etkileri, her bir bileşenin tek başına etkisi ile karşılaştırılınca daha fazla göz içi basıncının düşmesi ile sonuçlanır.

Bir prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogu olan travoprost, oldukça selektif ve prostaglandin FP reseptörleri için yüksek afinite gösteren tam bir agonisttir; ve trabeküler ağ yapısı ve uveaskleral yollarıyla aköz hümörün dışa akımını arttırarak göz içi basıncını düşürür. Göz içi basıncındaki düşüş uygulamadan sonra yaklaşık iki saat içinde başlar ve maksimum seviyeye 12 saatte ulaşılır. 24 saati aşan bir süre boyunca, tek bir dozla, göz içi basıncında anlamlı bir düşüş temin edilebilmektedir.

Timolol maleat, herhangi bir intrinsik sempatomimetik aktivite, direkt miyokardiyal baskılayıcı veya membran stabilize edici aktivite göstermeyen non-selektif bir

adrenerjik blokör ajandır. İnsandaki tonografi ve fluorofotometri çalışmaları, en belirgin etkisinin aköz hüner oluşumunu azaltmak ve dışa akım kolaylığını hafifçe artırmakla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Sekonder farmakoloji

Travoprost, tavşanlarda, topikal oküler uygulamanın 7 gün ardından (1.4 mikrogram, günde 1 kere) optik sinir başının kan akışını anlamlı olarak artırmaktadır.

Farmakodinamik etkileri

Klinik etkileri

Açık açılı glokomlu veya oküler hipertansiyonlu ve ortalama GİB 25-27 mmHg olan hastalar üzerinde yapılan on iki aylık bir kontrollü klinik çalışmada, sabahları günde bir uygulama ile DUOTRAV'ın GİB düşürücü etkisi ortalama 8-10 mmHg'dir. Göz içi basıncını düşürmede Latanoprost 50 mikrogram/ml + timolol 5 mg/ml ile karşılaştırıldığında, DUOTRAV'ın, ortalama GİB'ni düşürücü etkisinin düşük olmadığı düşürmesi tüm vizitlerdeki tüm zaman noktalarında gösterilmiştir.

Açık açılı glokomlu veya oküler hipertansiyonlu ve ortalama GİB 27-30 mmHg olan hastalar üzerinde yapılan üç aylık bir kontrollü klinik çalışmada, sabahları günde bir uygulama ile DUOTRAV'ın GİB düşürücü etkisi ortalama 9-12 mmHg'dır ve akşamları günde bir kere uygulanan travoprost 40 mikrogram/ml'den 2 mmHg ve günde iki kere uygulanan timolol 5 mg/ml'den 2-3 mmHg daha fazladır. Çalışma boyunca bütün vizitlerde, travoprostla kıyasla, ortalama sabah GİB'inde (sabah 08:00, DUOTRAV'ın son dozundan 24 saat sonra) istatistiksel olarak daha iyi düşüş gözlenmiştir.

Açık açılı glokomlu veya oküler hipertansiyonlu ve ortalama GİB 23-26 mmHg olan hastalar üzerinde yapılan üç aylık iki kontrollü klinik çalışmada, sabahları günde bir uygulama ile DUOTRAV'ın GİB düşürücü etkisi ortalama 7-9 mmHg'dir. Ortalama GİB düşüşü, sayısal olarak daha düşük olmasına rağmen, günde bir kere akşamları uygulanan travoprost 40 mikrogram/ml ve günde bir kere sabahları uygulanan timolol 5 mg/ml ile yapılan eş zamanlı tedavi ile başarılandan daha düşük değildir.

Açık-açılı glokomlu veya oküler hipertansiyonlu ve ortalama GİB 24-26 mmHg olan hastalar üzerinde yapılan 6 haftalık bir kontrollü klinik çalışmada, sabahları günde bir uygulama ile koruyucu olarak polikuaterniyum-1 içeren DUOTRAV'ın GİB düşürücü etkisi ortalama 8 mmHg idi ve koruyucu olarak benzalkonyum klorür içeren DUOTRAV'ınki ile eşdeğerdir.

GİB giriş değerleri ve önceki GİB tedavisine yanıt dışında dahil olma kriterleri, çalışmalarda ortaklı. DUOTRAV'ın klinik gelişimi yeni ve tedavideki hastaları içeriyordu. Monoterapiye yetersiz yanıt bir dahil edilme kriteri değildi.

Varolan veriler, akşam uygulanan dozun ortalama göz içi basıncını düşürmede bazı avantajları olabileceğini göstermektedir. Akşam ya da sabah dozlama önerilirken, hasta için kolaylığı ve hasta uyuncu göz önüne alınmalıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Travoprost ve timolol kornea boyunca emilmektedir. Travoprost, korneada süratle ester hidrolizine uğrayarak aktif serbest asit formuna dönüşen bir ön ilaçtır. DUOTRAV PQ'nun sağlıklı gönüllüler (N=22) üzerinde 5 gün süresince günde bir kez uygulanması sonrasında travoprost serbest asidi gönüllülerin çoğunun (%94.4) plazmasındaki miktarı saptanabilir bir düzeyde değildir ve genellikle uygulamadan bir saat sonra hiç tespit edilememiştir. Ölçümlenebildiği bireylerde (≥ 0.01 ng/mL, miktar tayini limiti) plazma konsantrasyonları 0.01 ile 0.03 ng/mL arasında değişmekteydi. DUOTRAV'ın günde bir kez uygulanmasından sonra ortalama timolol kararlı-durum C_{maks} 'u 1.34 ng/mL ve T_{maks} 'u günde bir kez uygulamadan yaklaşık 0.69 saat sonrası olarak tespit edilmiştir.

Dağılım:

Travoprost serbest asidi, DUOTRAV'ın oküler uygulamasının ardından hayvanlarda ilk birkaç saat içinde aköz hümör de ölçülebilmekte, insan plazmasında ise yalnızca ilk bir saat boyunca tespit edilebilmektedir. Timolol insanda aköz hümörde, DUOTRAV'ın oküler uygulamasının ardından ve plazmada ise 12 saate kadar ölçülebilmektedir.

Biyotransformasyon:

Metabolizma, hem travoprost hem de aktif serbest asidin majör eliminasyon yoludur. Sistemik metabolik yol, 13-14 çift bağının redüksiyonu, 15-hidroksil ve üst yan zincirin β -oksidatif kırılması ile karakterize olan endojen prostaglandin $F_{2\alpha}$ 'ninkine benzerdir.

Timolol, iki yolla metabolize olmaktadır. Bir yol tiyadiazol halkasından etanolamin yan zincirini serbestleştirmekte ve diğeri ise morfolin azotu ve karbonil grubu olan, azota komşu benzer bir yan zincir üzerinden etanolik yan zincir vermektedir. DUOTRAV'ın göze uygulanmasından sonra timololün plazmadaki yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 4 saattir.

Eliminasyon:

Travoprost serbest asidi ve metabolitleri, başlıca böbreklerden atılır. Bir oküler dozun %2'sinden azı idrarda serbest asit olarak bulunmuştur. Timolol ve metabolitleri primer olarak böbreklerden atılır. Timolol dozunun yaklaşık %20'si idrarda değişmemiş olarak atılır ve geriye kalanlar ise idrarda metabolitleri olarak atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Maymunlarda, günde iki kez DUOTRAV uygulamasının, palpebral fissürün artışına ve iris pigmentasyonunda prostanooidlerin oküler uygulamasında gözlenene benzer artışına neden olduğu gösterilmiştir.

Koruyucu olarak polikuaterniyum-1 içeren DUOTRAV, benzalkonyum klorür içeren göz damlalarıyla kıyaslandığında, insan kornea hücre kültüründe ve tavşanlarda topikal oküler uygulamayı takiben oküler yüzey toksisitesi minimal olmuştur.

Travoprost

Travoprost'un, maymunların sağ gözüne, %0.012'ye kadar olan konsantrasyonda, bir yıl boyunca günde iki kez topikal oküler uygulanması hiçbir sistemik toksisite ile sonuçlanmamıştır.

Travoprost ile üreme toksisitesi çalışmaları, sistemik yolla sıçan, fare ve tavşanlarda yapılmıştır. Bulgular, rahimde erken dönemde embriyo ölümü, implantasyon sonrası kayıp ve fötoksisite gibi rahimdeki FP reseptör agonist etkisi ile ilişkilidir. Gebe sıçanlarda, organogenez sırasında klinik dozun 200 katından daha fazla travoprost uygulaması malformasyonların sıklığının artması ile sonuçlanmıştır. ³H-travoprost uygulanmış gebe sıçanların amniyotik sıvıları ve fetal dokularda düşük seviyede radyoaktivite ölçülmüştür. Üreme ve gelişim çalışmaları, fetal kayıp üzerinde güçlü bir etki göstermiştir, sıçan ve farelerde klinik maruz kalmanın (25 pg/ml'e kadar) 1.2-6 katına kadar maruz kalmayla (sırasıyla 180 pg/ml ve 30 pg/ml plazma) yüksek oranda fetal kayıp gözlenmiştir.

Timolol

Güvenlilik farmakolojisi, mükerrer doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel hakkındaki konvensiyonel çalışmalar temel alınan klinik olmayan veriler, timololün insanlar için özel bir tehlikesinin olmadığını göstermiştir. Timolol ile yapılan üreme toksisitesi çalışmaları sıçanlarda postnatal gelişimde hiçbir advers etki olmayarak fetal kemikleşmede gecikme (klinik dozun 7000 katı) ve tavşanlarda artmış fetal kayıp (klinik dozun 14000 katı) göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi:

Polikuaterniyum-1
Mannitol (E421)
Propilen Glikol (E1520)
Polioksietilen hidrojene hint yağı 40 (HCO-40)
Borik Asit
Sodyum klorür
Sodyum hidroksit ve/veya hidroklorik asit (pH ayarı için)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.
Açıldıktan sonra 4 hafta içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği:

2,5 ml çözelti içeren, tamamı polipropilenden vidalı kapağı ve damlatma ucu bulunan oval Drop-Tainer® şişe, bir kılıf içinde sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Alcon Laboratuvarları Ticaret A.Ş.
Cumhuriyet Cad. Acarlar İş Merkezi
No: 12 C-Blok Kat: 5 Kavacık
34805 Beykoz / İstanbul
Tel: (216) 425 68 70
Faks: (216) 425 68 80

8. RUHSAT NUMARASI

126/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 05.12.2008
Ruhsat yenileme tarihi: 05.12.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: