

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DuoTrav 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține travoprost 40 micrograme și timolol 5 mg (sub formă de maleat de timolol).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține polyquaternium- 1 (POLYQUAD) 10 micrograme, propilenglicol 7,5 mg și ulei de ricin polioxil hidrogenat 40 1 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție (picături oftalmice).

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

DuoTrav este indicat pentru reducerea tensiunii intraoculare (TIO) la pacienții adulți cu glaucom cu

unghi deschis sau hipertensiune oculară care nu răspund suficient de bine la tratamentul cu

beta- blocante sau analogi de prostaglandine administrate topic (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Utilizarea la adulți, inclusiv la pacienții vârstnici

Doza recomandată este o picătură de DuoTrav administrată în sacul conjunctival al ochiului/ochilor

afectat/afecțați o dată pe zi, dimineața sau seara. Doza trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi.

Dacă se omite administrarea unei doze, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză conform

schemei de tratament. Doza zilnică nu trebuie să depășească o picătură în ochiul/ochii afectat/afecțați

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică și renală

Nu au fost efectuate studii cu DuoTrav sau timolol 5 mg/ml picături oftalmice la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală.

Travoprost a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la severă și la pacienți cu

insuficiență renală ușoară până la severă (clearance- ul creatininei la limita inferioară de 14 ml/min).

Nu a fost necesară ajustarea dozei la acești pacienți.

Este puțin probabil să fie necesară ajustarea dozei de DuoTrav la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea DuoTrav la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu

sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare oftalmică.

Pacientul trebuie să îndepărteze folia protectoare imediat înainte de prima utilizare. Pentru a preveni

contaminarea vârfului picurător și a soluției, se va evita atingerea acestuia de pleoape, suprafețe

învecinate sau alte suprafețe.

La aplicarea unei ocluzii nazolacrimale sau la închiderea ușoară a pleoapelor pentru 2 minute,

absorbția sistemică este redusă. Poate rezulta deci o scădere a reacțiilor adverse sistemice și o creștere

a activității topice (vezi pct. 4.4).

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare topică oftalmică, celelalte medicamente

trebuie administrate la interval de cel puțin 5 minute (vezi pct. 4.5).

Când se trece de la administrarea unui alt medicament oftalmic antiglaucomatos la DuoTrav,

administrarea celui alt medicament trebuie întreruptă iar tratamentul cu DuoTrav trebuie inițiat din ziua următoare.

Pacienții trebuie instruiți să îndepărteze lentilele de contact înainte de administrarea DuoTrav și să

aștepte 15 minute după instilarea DuoTrav înainte de reaplicarea acestora (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Hipersensibilitate la alte beta- blocante.

Afecțiuni reactive ale tractului respirator, incluzând astm bronșic sau astm bronșic în antecedente,

boală pulmonară obstructivă cronică severă.

Bradycardie sinusală, sindrom de sinus bolnav, inclusiv bloc sino- atrial, bloc atrioventricular de gradul

II sau III necontrolat printr- un pacemaker. Insuficiență cardiacă manifestă sau șoc cardiogen.

Rinită alergică severă și distrofii ale corneei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte sistemice

Similar altor medicamente oftalmice cu administrare topică, travoprost și timolol sunt absorbite

sistemic. Din cauza componentei beta- adrenergice, timolol, se pot produce aceleași tipuri de reacții

adverse cardiovasculare, pulmonare sau alte reacții adverse sistemice care se observă și la

administrarea sistemică a medicamentelor blocante beta- adrenergice.
Incidența reacțiilor adverse

sistemice după administrarea oftalmică topică este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice.

Pentru informații privind reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Tulburări cardiace

În cazul pacienților cu afecțiuni cardiovasculare (de exemplu boli coronariene, angină Prinzmetal și insuficiență cardiacă) și hipotensiune arterială, tratamentul cu beta- blocante trebuie evaluat cu atenție

și trebuie luată în considerare o schemă terapeutică cu alte substanțe active.
Pacienții cu afecțiuni

cardiovasculare trebuie monitorizați pentru a se observa semnele agravării acestor afecțiuni existente

precum și semnele de apariție a unei reacții adverse.

Din cauza efectului negativ pe care îl manifestă asupra timpului de conducere, beta- blocantele trebuie

administrare cu prudență la pacienții cu bloc cardiac de gradul I.

Tulburări vasculare

Pacienții ce prezintă tulburări sau afecțiuni circulatorii periferice severe (de exemplu forme grave ale

bolii Raynaud sau ale sindromului Raynaud) trebuie tratați cu prudență.

Tulburări respiratorii

În urma administrării oftalmice a unor beta- blocante la pacienții care sufereau de astm bronșic, au fost

raportate reacții adverse respiratorii, incluzând deces din cauza bronhospasmului.

DuoTrav trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC),

ușoară sau moderată și numai atunci când beneficiul potențial depășește riscul potențial.

Hipoglicemie/diabet zaharat

Beta- blocantele trebuie administrate cu prudență la pacienții care prezintă episoade hipoglicemice

spontane sau la cei cu diabet zaharat dezechilibrat, deoarece blocantele beta-adrenergice pot masca

semnele și simptomele hipoglicemiei acute.

Slăbiciune musculară

S-a observat că medicamentele blocante beta- adrenergice potențează slăbiciunea musculară

manifestată prin anumite simptome miastenice (de exemplu diplopie, ptoză și slăbiciune musculară

generalizată).

Afecțiuni corneene

Beta- blocantele oftalmice pot induce xeroftalmie. Pacienții cu afecțiuni corneene trebuie tratați cu

prudență.

Dezlipirea de coroidă

După administrarea tratamentului supresiv sub formă de soluție apoasă (de exemplu timolol,

acetazolamidă) în urma procedurilor chirurgicale filtrante, au fost raportate

cazuri de dezlipire de coroidă.

Alți agenți beta- blocanți

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale beta- blocadei sistemice pot fi potențate

atunci când timololul este administrat pacienților ce se află deja sub tratament cu un medicament beta-blocant sistemic.

Răspunsul acestor pacienți la tratament trebuie atent monitorizat. Nu este recomandată utilizarea a

două beta- blocante adrenergice cu administrare topică (vezi pct. 4.5).

Anestezia din timpul procedurilor chirurgicale

Preparatele oftalmologice beta- blocante pot bloca efectele sistemice ale agoniștilor beta- adrenergici,

cum este, de exemplu, adrenalina. Medicul anestezist trebuie să fie informat atunci când pacientul se află sub tratament cu timolol.

Hipertiroidie

Beta- blocantele pot masca semnele hipertiroidiei.

Contactul cu pielea

Prostaglandinele și analogii de prostaglandine sunt substanțe active biologice și pot fi absorbite prin

piele. Gravidele sau femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să ia măsurile necesare pentru a evita expunerea directă la conținutul flaconului. În cazul contactului accidental cu o mare parte din conținutul flaconului, întreaga zonă expusă trebuie imediat spălată.

Reacții anafilactice

În timpul tratamentului cu beta- blocante, pacienții cu istoric de atopie sau istoric de reacții anafilactice

severe la o varietate de alergeni, pot să fie mai reactivi la contactul repetat cu acești alergeni sau să nu

prezinte nici un răspuns la dozele obișnuite de adrenalină utilizate pentru tratarea reacțiilor anafilactice.

Tratamente concomitente

Timolol poate interacționa cu alte medicamente (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea a două prostaglandine cu aplicare locală.

Efecte oculare

Travoprost poate modifica treptat culoarea ochilor prin creșterea numărului de melanozomi (granule de pigment) din melanocite. Înainte de instituirea tratamentului, pacienții trebuie informați asupra posibilității unei schimbări permanente a culorii ochiului. Tratamentul unilateral poate duce la

heterocromie permanentă. Nu se cunosc deocamdată efectele pe termen lung asupra melanocitelor și

orice alte consecințe care derivă din acestea. Modificarea culorii irisului se instalează lent și poate să

nu fie vizibilă timp de luni sau chiar ani. Modificarea culorii ochilor a fost observată cu precădere la

pacienți cu iris având mai multe culori, de exemplu: albastru- căprui, cenușiu- căprui, galben- căprui și verde- căprui; cu toate acestea, fenomenul a fost observat și la pacienți cu ochi căprui. În mod caracteristic, pigmentația brună din jurul pupilei se distribuie concentric spre periferia ochilor afectați,

dar întregul iris sau o parte a acestuia poate deveni brun mai închis. După întreruperea definitivă a

tratamentului, nu s-a observat accentuarea suplimentară a pigmentării în brun a irisului.

În studii clinice controlate, s-a raportat închiderea la culoare a pielii din jurul orbitei și/sau pleoapelor, asociată cu administrarea travoprost.

Au fost observate modificări în jurul orbitei și la nivelul pleoapelor, inclusiv adâncirea șanțului

pleoapelor la utilizarea de analogi de prostaglandine.

Genele se pot modifica treptat la ochiul/ochii tratat/tratați cu travoprost; aceste modificări au fost

observate la aproximativ jumătate din pacienții incluși în studiile clinice și au fost reprezentate de:

creșterea lungimii, grosimii, pigmentării și/sau numărului genelor. Nu se cunoaște în acest moment

mecanismul prin care apar aceste modificări și nici consecințele acestora pe termen lung.

În studii la maimuțe, s-a dovedit că travoprost produce lărgirea ușoară a fantei palpebrale. Totuși, acest

efect nu a fost observat în studiile clinice și este considerat un fenomen dependent de specie.

Nu există experiență cu DuoTrav administrat la pacienții cu afecțiuni oculare inflamatorii, nici la cei

cu glaucom neovascular, glaucom cu unghi închis, cu unghi îngust sau glaucom congenital; experiența

administrării DuoTrav este limitată în caz de boală oculară de origine tiroidiană, glaucom cu unghi

deschis la pacienți cu pseudoafachie și glaucom pigmentar sau pseudoexfoliativ.

În timpul tratamentului cu analogi de prostaglandină F₂ s-a raportat edem macular. Se recomandă prudență în utilizarea DuoTrav la pacienți cu afachie, pacienți cu pseudoafachie cu ruptură de capsulă

posterioară sau cu implant de lentilă de cameră anterioară, sau la pacienți care prezintă factori de risc

cunoscuți că predispun la edem macular cistoid.

DuoTrav poate fi utilizat cu prudență la pacienții care prezintă factori de risc cunoscuți că predispun la

irită/uveită și la cei cu inflamație intraoculară activă.

Excipienți

DuoTrav conține propilenglicol care poate provoca iritație cutanată.

DuoTrav conține ulei polioxil de ricin hidrogenat 40 care poate provoca iritații cutanate.

Pacienții trebuie instruiți să îndepărteze lentilele de contact înainte de administrarea DuoTrav și să

aștepte 15 minute după instilarea dozei înainte de reaplicarea lentilelor de contact (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile cu travoprost sau timolol.

Există posibilitatea apariției de efecte aditive care conduc la hipotensiune arterială și/sau bradicardie

marcată atunci când picăturile oftalmice cu beta- blocante sunt administrate concomitent cu blocante

ale canalelor de calciu, beta- blocante, antiaritmice (inclusiv amiodarona), glicozide digitalice,

parasimpatomimetice sau guanetidină, administrate oral.

Reacția hipertensivă la întreruperea bruscă a tratamentului cu clonidină poate fi potențată de administrarea de beta- blocante.

Potențarea beta- blocadei sistemice (de exemplu scăderea frecvenței cardiace, deprimare cardiacă) a

fost raportată în cursul tratamentului asociat cu inhibitori CYP2D6 (de exemplu chinidină, fluoxetină,

paroxetină) și timolol.

A fost raportată ocazional apariția midriazei, ca rezultat al utilizării concomitente a beta- blocantelor

oftalmice și a adrenalinei (epinefrină).

Beta- blocantele pot accentua efectul hipoglicemiant al antidiabeticelor.

Beta- blocantele pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/contracepția

DuoTrav nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă/cu potențial fertil decât după ce au fost

luate măsuri contraceptive corespunzătoare (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Travoprost are efecte farmacologice dăunătoare timpul sarcinii și/sau asupra fătului/ nou-născutului.

Datele provenite din utilizarea DuoTrav la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Nu există date

sau există puține date referitoare la utilizarea DuoTrav sau a componentelor individuale ale acestuia de către femeile însărcinate. Timololul nu trebuie utilizat decât dacă este absolut necesar.

Studiile epidemiologice nu au demonstrat apariția unor malformații, dar au indicat un risc de încetinire

a creșterii intrauterine, la administrarea orală a beta- blocantelor. În plus, au fost observate la nou-

născuți semne și simptome ale beta- blocadei (de exemplu bradicardie, hipotensiune arterială,

deprimare respiratorie și hipoglicemie), atunci când au fost administrate beta- blocante până la

momentul nașterii. Dacă se administrează DuoTrav până la naștere, nou-născutul trebuie atent

monitorizat în primele zile de viață.

DuoTrav nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Pentru

informații privind reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă travoprost administrat sub formă de picături oftalmice se excretă în laptele uman.

Studiile la animale au evidențiat faptul că travoprost și metaboliții săi pot fi excretați în lapte.

Timololul este eliminat în laptele matern, putând cauza reacții adverse grave pentru sugar. Cu toate

acestea, la dozele terapeutice de timolol picături oftalmice, este puțin probabil ca în laptele matern să

fie prezentă o cantitate suficientă pentru a produce simptomele beta- blocadei la sugar. Pentru

informații privind reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Nu se recomandă utilizarea DuoTrav de către femeile care alăptează.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele DuoTrav asupra fertilității la om. Studiile la animale au

evidențiat faptul că, la doze de până la 75 ori doza maximă recomandată la om pentru administrare

oculară, nu există efecte ale travoprost asupra fertilității, iar pentru timolol nu au fost observate efecte relevante la aceste valori de doze.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

DuoTrav are influență mică sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau

de a folosi utilaje. Similar altor picături oftalmice, acestea pot provoca înceteșarea tranzitorie a vederii

sau alte tulburări ale vederii. Dacă după instilare apare înceteșarea vederii, pacientul trebuie să aștepte

până când vederea revine la normal înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. De asemenea,

DuoTrav poate determina halucinații, amețeală, nervozitate și/sau oboseală (vezi pct. 4.8), ceea ce

poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se

recomande să nu conducă vehicule dacă prezintă aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

În studii clinice cuprinzând 2170 de pacienți tratați cu DuoTrav, cea mai frecvent raportată reacție

adversă asociată tratamentului a fost hiperemia oculară (12,0%).

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai jos au fost observate în studiile clinice sau în experiența

după punerea pe piață. Ele sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe și conform

următoarei convenții privind frecvența: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai

puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $1/1000$), foarte rare ($1/10000$) sau

cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de

frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări psihice	Rare	Nervozitate
	Cu frecvență necunoscută	Halucinații*, depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Amețeli, cefalee
	Cu frecvență necunoscută	Accident vascular cerebral, sincopă, parestezii
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Hiperemie oculară
	Frecvente	Keratită punctiformă, durere oculară, tulburări de vedere, vedere încețoșată, xeroftalmie, prurit ocular, disconfort ocular, iritație la nivelul ochilor
	Mai puțin frecvente	Keratită, irită, conjunctivită, inflamație la nivelul camerei anterioare, blefarită, fotofobie, reducere a acuității vizuale, astenopie, edem ocular, epiforă, eritem palpebral, creștere a genelor, alergii oculare, edem conjunctival, edem palpebral
	Rare	Eroziune corneană, meibomianită, hemoragie conjunctivală, cruste pe marginea pleoapelor, trichiază, distichiază
	Cu frecvență necunoscută	Edem macular, ptoză palpebrală, adâncirea pleoapelor, hiperpigmentare a irisului, afecțiuni corneene

Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Bradycardie
	Rare	Tulburări de ritm, frecvență cardiacă neregulată
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență cardiacă, tahicardie, dureri toracică, palpitații
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
	Cu frecvență necunoscută	Edem periferic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Dispnee, secreții rinofaringiene
	Rare	Disfonie, bronhospasm, tuse, iritație faringiană, durere orofaringiană, disconfort nazal
	Cu frecvență necunoscută	Astm bronșic
Tulburări gastro-intestinale	Cu frecvență necunoscută	Disgeuzie
Tulburări hepatobiliare	Rare	Creștere a valorilor concentrației plasmatică de alanin-aminotransferază și aspartat-aminotransferază
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Dermatită de contact, hipertricoză, hiperpigmentare cutanată (periocular)
	Rare	Urticarie, modificări de culoare a pielii, alopecie
	Cu frecvență necunoscută	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Durere la nivelul extremităților

Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Cromaturie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare	Sete, fatigabilitate

* reacții adverse observate în asociere cu timolol

Reacții adverse suplimentare care au fost observate în cazul administrării uneia dintre substanțele

active și care este posibil să apară în cazul administrării DuoTrav:

Travoprost

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat MedDRA
Tulburări ale sistemului imunitar	Alergie sezonieră
Tulburări psihice	Anxietate, insomnie
Tulburări oculare	Uveită, foliculi conjunctivali, secreție oculară, edem periorbital, prurit palpebral, ectropion, cataractă, iridociclită, herpes simplex oftalmic, inflamație oculară, fotopsie, eczemă palpebrală, halouri, hipoestezie oculară, pigmentare a camerei anterioare, midriază, hiperpigmentare palpebrală, îngroșare a pleoapelor, defect de câmp vizual
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij, tinitus
Tulburări vasculare	Tensiune arterială diastolică scăzută, tensiune arterială sistolică crescută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Agravare a astmului bronșic, rinită alergică, epistaxis, tulburare respiratorie, congestie nazală, senzație de uscăciune la nivelul nasului

Tulburări gastro- intestinale	Reactivare a ulcerului gastro- duodenal, tulburare gastro- intestinală, diaree, constipație, xerostomie, durere abdominală, greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Descuamare cutanată, textură anormală a părului, dermatită alergică, modificare a culorii părului, madaroză, prurit, creștere anormală a părului, eritem
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo- scheletică, artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Disurie, incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie
Investigații diagnostice	Valori crescute ale concentrațiilor plasmaticice ale antigenului specific prostatic

Timolol

Ca și alte medicamente oftalmice cu aplicare locală, timolol este absorbit în circulația sistemică. Acest

fapt poate provoca reacții adverse nedorite, asemănătoare cu cele ce apar la administrarea sistemică a

beta- blocantelor. Reacțiile adverse menționate includ reacții adverse observate pentru clasa beta-

blocantelor oftalmice. Incidența apariției reacțiilor adverse sistemice după administrarea topică

oftalmică este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru informații privind reducerea

absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat MedDRA
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice sistemice, incluzând angioedem, urticarie, erupții cutanate tranzitorii localizate și generalizate, prurit, anafilaxie
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie
Tulburări psihice	Halucinații, insomnie, coșmaruri, pierderi de memorie
Tulburări ale sistemului nervos	Ischemie cerebrală, exacerbare a semnelor și simptomelor de miastenia gravis
Tulburări oculare	Semne și simptome de iritație oculară (de exemplu senzație de arsură, înțepături, mâncărime, lăcrimare, roșeață), dezlipire de coroidă în urma chirurgiei filtrante (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare), scădere a sensibilității corneene, diplopie
Tulburări cardiace	Dureri toracice, palpitații, edem, insuficiență cardiacă congestivă, bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Fenomen Raynaud, mâini și picioare

	reci.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronhospasm (predominant la pacienți cu boli bronhospastice preexistente)
Tulburări gastro- intestinale	Disgeuzie, greață, dispepsie, diaree, xerostomie, durere abdominală, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie psoriaziformă sau exacerbare a psoriazisului
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie
Tulburări ale aparatului genital și sânilor	Disfuncție sexuală, scădere a libidoului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru

permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului

național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul în urma administrării topice a DuoTrav este puțin probabil să apară sau să fie asociat cu toxicitate.

În caz de ingerare accidentală, printre simptomele supradozajului sistemic cu beta- blocante se numără bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm și insuficiență cardiacă.

În caz de supradozaj cu DuoTrav, se impune un tratament simptomatic și de susținere. Timolol nu dializează rapid.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Preparate oftalmologice: Antiglaucomatoase și miotice, codul ATC: S01ED51.

Mecanism de acțiune

DuoTrav conține două substanțe active: travoprost și maleat de timolol. Aceste două componente scad

tensiunea intraoculară prin mecanisme complementare de acțiune, iar efectul asociat conduce la o

reducere suplimentară a tensiunii intraoculare, în comparație cu oricare dintre compuși administrat

singur.

Travoprost, un analog de prostaglandină F_2 , este un agonist deplin, cu selectivitate și afinitate mare

pentru receptorul prostaglandinic FP; scade tensiunea intraoculară prin creșterea fluxului de umoare

apoasă prin rețeaua trabeculară și căile uveosclerale. La om, scăderea TIO începe la aproximativ 2 ore

de la administrare, iar efectul maxim este atins după 12 ore. Scăderea semnificativă a tensiunii

intraoculare poate fi menținută pe perioade mai lungi de 24 de ore după administrarea unei doze unice.

Timolol este un beta- blocant neselectiv care nu are o acțiune simpatomimetică intrinsecă, de

deprimare miocardică directă sau de stabilizare a membranei celulare. Studiile de tonografie și

fluorofotometrie la om sugerează că acțiunea sa predominantă este legată de reducerea formării umorii

apoase și de o ușoară creștere a facilitării fluxului.

Alte efecte farmacologice

Travoprost a crescut în mod semnificativ fluxul sanguin la nivelul papilei optice la iepuri, după

administrarea oftalmică locală a produsului timp de 7 zile (1,4 micrograme, o dată pe zi).

Efecte farmacodinamice

Efecte clinice

Într-un studiu clinic controlat, cu durata de 12 luni la pacienți cu glaucom cu unghi deschis sau

hipertensiune oculară și o valoare medie a TIO la momentul inițial de 25-27 mmHg, reducerea medie a

TIO sub tratament cu DuoTrav administrat o dată pe zi dimineața a fost de 8 până la 10 mmHg.

Non-inferioritatea DuoTrav comparat cu latanoprost 50 micrograme/ml + timolol 5 mg/ml cu privire

la valoarea medie a reducerii TIO a fost demonstrată în toate momentele evaluate la toate vizitele.

Într-un studiu clinic controlat, cu durata de trei luni, la pacienți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară și o valoare medie a TIO la momentul inițial de 27-30 mmHg, reducerea medie a

TIO sub tratament cu DuoTrav administrat o dată pe zi dimineața a fost de 9 până la 12 mmHg,

respectiv cu până la 2 mmHg mai mare decât la travoprost 40 micrograme/ml administrat o dată pe zi

seara, și cu 2-3 mmHg mai mare decât la timolol 5 mg/ml administrat de două ori pe zi. O scădere

statistic superioară a valorii medii a TIO înregistrate dimineața (8:00, 24 de ore după ultima doză de

DuoTrav) a fost observată la toate vizitele de pe parcursul studiului în comparație cu travoprost în

monoterapie.

În două studii clinice controlate, cu durata de trei luni, la pacienți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară și o valoare medie a TIO la momentul inițial de 23-26 mmHg, valoarea medie a

reducerii TIO sub tratament cu DuoTrav administrat o dată pe zi dimineața a fost de 7 până

la 9 mmHg. Valoarea medie a reducerii TIO nu a fost inferioară, deși la un număr mai redus de cazuri,

cele obținute prin tratament concomitent cu travoprost 40 micrograme/ml administrat o dată pe zi

seara și timolol 5 mg/ml administrat o dată pe zi dimineața.

Într-un studiu clinic controlat, cu durata de 6 săptămâni, la pacienți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară și o valoare medie a TIO la momentul inițial de 24-26 mmHg, valoarea medie a

reducerii TIO sub tratament cu DuoTrav (conținând conservantul polyquaternium-1) administrat o dată

pe zi dimineața a fost de 8 mm Hg, echivalentă cu valoarea obținută în urma administrării DuoTrav

(conținând conservantul clorură de benzalconiu).

Criteriile de includere au fost comune pentru toate aceste studii, cu excepția criteriului valoarea TIO la

înrolarea în studiu și răspunsul la tratamente anterioare pentru TIO. Dezvoltarea clinică a DuoTrav a

implicat atât pacienți care nu mai fuseseră expuși la tratament, cât și pacienți aflați în tratament.

Răspunsul insuficient la monoterapie nu a fost un criteriu de includere.

Datele existente sugerează că administrarea medicamentului seara poate avea unele avantaje în ceea ce

privește reducerea în medie a TIO. La prescrierea administrării dimineața sau seara se va lua în

considerare confortul pacientului și probabilitatea complianței sale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Travoprost și timolol sunt absorbite prin corneea. Travoprost este un promedicament care suferă rapid

hidroliza esterică în corneea și se transformă în acid liber activ. După administrarea DuoTrav

(conținând conservantul polyquaternium- 1) o dată pe zi la subiecți sănătoși (N=22) timp de 5 zile,

travoprost acid liber nu a putut fi cuantificat în probele plasmatice de la majoritatea subiecților

(94,4%) și, în general, nu a fost detectabil la o oră după administrarea dozei. Când s- au putut măsura

(0,01 ng/ml, limita de detecție cantitativă), concentrațiile au variat între 0,01 și 0,03 ng/ml. C_{max}

medie de timolol la starea de echilibru a fost de 1,34 ng/ml iar T_{max} a fost de aproximativ 0,69 ore

după administrarea DuoTrav o dată pe zi.

Distribuție

Travoprost acid liber poate fi măsurat în umoarea apoasă în primele câteva ore la animale și în plasma

umană doar în decursul primei ore de la administrarea oftalmică a DuoTrav. Timolol poate fi măsurat

în umoarea apoasă la om după administrarea oculară de timolol și în plasmă timp de până la 12 ore

după administrarea oftalmică a DuoTrav.

Metabolizare

Metabolizarea este calea principală de eliminare atât pentru travoprost, cât și pentru acidul liber activ. Căile metabolice sistemice sunt similare cu cele ale prostaglandinei endogene F_2 care se

caracterizează prin reducerea dublei legături 13- 14, oxidarea grupării hidroxil din poziția 15 și scindări

ale părții superioare a catenei prin - oxidare.

Timolol este metabolizat pe două căi. Una din căi eliberează un lanț lateral de etanolamină pe inelul de

tiadiazol, iar cealaltă produce un lanț lateral etanolic pe azotul morfolinic și un al doilea lanț lateral

similar cu un grup carbonil adiacent la azot. După administrarea oftalmică de DuoTrav, timpul de

înjumătățire plasmatică pentru timolol este de 4 ore.

Eliminare

Travoprost acid liber și metaboliții săi sunt eliminați în principal pe cale renală. Mai puțin de 2%

dintr-o doză de travoprost administrată oftalmic a fost recuperată în urină sub formă de acid liber.

Timolol și metaboliții săi sunt eliminați în principal pe cale renală. Aproximativ 20% dintr-o doză de

timolol este excretată nemodificată în urină, iar restul este eliminat în urină sub formă de metaboliți.

5.3 Date preclinice de siguranță

La maimuțe, s-a evidențiat faptul că administrarea DuoTrav de două ori pe zi induce lărgirea fantei

palpebrale și crește pigmentarea irisului, similar cu efectul observat la administrarea oftalmică a

prostanoidelor.

Pe celule corneene umane de cultură și în urma administrării topice oculare la iepuri, DuoTrav

conținând conservantul polyquaternium- 1 a indus o toxicitate minimă la nivelul suprafeței oculare,

comparativ cu picăturile oculare conținând conservantul clorură de

benzalconiu.

Travoprost

Administrarea oftalmică a travoprost la maimuțe, la concentrații de până la 0,012% în ochiul drept, de

două ori pe zi timp de un an, nu a avut ca rezultat toxicitate sistemică.

Au fost efectuate studii privind efectele toxice ale travoprost asupra funcției de reproducere la

șobolani, șoareci și iepuri, utilizând administrarea sistemică. Datele obținute sunt legate de acțiunea

agonistă la nivelul receptorului FP din uter, constatându-se moartea timpurie a embrionului, pierderea

embrionului post-implantare și feto-toxicitate. La șobolani femele în perioada de gestație,

administrarea sistemică de travoprost în perioada organogenezei, la doze de 200 de ori mai mari decât

doza terapeutică, a dus la creșterea incidenței malformațiilor. S-au constatat nivele mici de

radioactivitate în lichidul amniotic și țesuturile fetale după administrare de travoprost marcat cu ^3H la

șobolani femele în perioada de gestație. Studiile asupra funcției de reproducere și dezvoltării au

evidențiat un efect puternic asupra pierderii fătului cu o frecvență mai mare la șobolani și șoareci

(concentrație plasmatică 180 pg/ml, respectiv, 30 pg/ml) la expuneri de 1,2-6 ori mai mari decât

expunerea terapeutică (până la 25 pg/ml).

Timolol

Datele non-clinice nu au evidențiat un risc special la om la administrarea de timolol, pe baza studiilor

convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate,

genotoxicitatea, potențialul carcinogen. Studiile privind efectele toxice ale timolol asupra funcției de

reproducere au evidențiat întârzierea osificării fetale la șobolani fără efecte adverse asupra dezvoltării

postnatale (de 7000 ori doza clinică) și creșterea reabsorbției fetale la iepuri (de 14000 ori doza

clinică).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polyquaternium- 1

Manitol (E 421)

Propilenglicol (E 1520)

Ulei polioxil de ricin hidrogenat 40 (HCO- 40)

Acid boric

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric (pentru ajustarea pH- ului)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

A se arunca după patru săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon oval a 2,5 ml din polipropilenă (PP) sau polietilenă de joasă densitate (PEJD) prevăzut cu dop

picurător din PP sau PEJD și capac filetat din polipropilenă, într- o folie protectoare.

Mărimi de ambalaj: 1, 3 sau 6 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII
AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 aprilie 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 07 octombrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul
Agenției Europene pentru

Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.