

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Травопрост + Тимолол Фармасуис 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор
Travoprost + Timolol PharmaSwiss 40 micrograms/ml + 5 mg/ml eye drops, solution

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180227
Разрешение №	86/178/176-40386
Одобрение №	09-02-2018

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 40 микрограма травопрост (*travoprost*) и 5 mg тимолол (*timolol*) (като тимололов малеат).

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml от разтвора съдържа 2 mg макроголглицеролов хидроксистеарат 40 (вж. точка 4.4).

Всеки ml от разтвора съдържа 7,5 mg пропиленгликол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор (капки за очи).

Бистър, безцветен воден разтвор, практически без частици

pH: 5,5 – 7,5

Осмоларитет: 290 mOsm/kg $\pm$ 10 % (261 – 319 mOsm/kg)

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Травопрост + Тимолол Фармасуис е показан при възрастни за понижаване на вътреочното налягане (ВОН) при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия, които се повлияват недостатъчно от локални бета-блокери или простагландинови аналози (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Употреба при възрастни, включително популацията в старческа възраст

Дозата е една капка Травопрост + Тимолол Фармасуис в конюнктивалния сак на засегнатото око (очи) веднъж дневно, сутрин или вечер. Трябва да се прилага по едно и също време всеки ден.

Ако бъде пропусната доза, лечението трябва да продължи със следващата планирана доза. Дозата не трябва да превишава една капка дневно в засегнатото(тите) око (очи).

Специални популации

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания с травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор или с тимолол 5 mg/ml капки за очи при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.



Травопрост е изследван при пациенти с леко до тежко чернодробно увреждане и при пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс едва 14 ml/min). Не е необходима корекция на дозата при тези пациенти.

За пациентите с чернодробно или бъбречно увреждане е малко вероятно да е необходима корекция на дозата Травопрост + Тимолол Фармасуис (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За очно приложение.

Травопрост + Тимолол Фармасуис капки за очи, разтвор, представлява стерилен разтвор, който не съдържа консервант.

На пациентите трябва да се дадат указания да измиват ръце преди употреба и да избягват да докосват окото или околните структури с връхчето на контейнера, тъй като това може да причини увреждане на окото.

Също така на пациентите трябва да се дадат указания, че при неправилно боравене с очните разтвори те могат да бъдат замърсени от често срещани бактерии, за които е известно, че причиняват очни инфекции. В резултат на използването на замърсени разтвори може да възникне сериозно увреждане на очите и последваща загуба на зрението.

За да се предотврати замърсяването на накрайника на капкомера и разтвора, трябва да се внимава да не се докосват клепачите, съседните области или други повърхности с накрайника на капкомера на бутилката.

При използване на назолакримална оклузия или затваряне на клепачите за 2 минути системната абсорбция намалява. Това може да доведе до намаляване на системните странични ефекти и до повишаване на локалното действие (вж. точка 4.4).

Ако трябва да се използва повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение, лекарствените продукти трябва да се прилагат на интервал поне от 5 минути (вж. точка 4.5).

Когато заместите друг офталмологичен антиглаукомен лекарствен продукт с Травопрост + Тимолол Фармасуис, употребата на другия лекарствен продукт трябва да бъде прекратена, а употребата на Травопрост + Тимолол Фармасуис трябва да започне на следващия ден.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да отстранят меките контактни лещи преди прилагането на Травопрост + Тимолол Фармасуис и да изчакат 15 минути след приложение на дозата, преди да ги поставят отново (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към други бета-блокери.
- Реактивно заболяване на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест.
- Синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, включително сино-атриален блок, атриовентрикуларен блок от втора или трета степен, който не се контролира с пейсмейкър. Изразена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок.
- Тежък алергичен ринит и дистрофия на роговицата.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба



Системни ефекти

Както другите офталмологични средства за локално приложение, травопрост и тимолол се абсорбират системно. Поради бета-адренергичния компонент, тимолол, могат да възникнат същите видове сърдечносъдови, белодробни и други нежелани реакции, наблюдавани при системните бета-адренергични блокиращи лекарствени продукти. Честотата на системните нежелани реакции след локално офталмологично приложение е по-ниска, отколкото след системно приложение. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Нарушения на сърцето

При пациенти със сърдечносъдови заболявания (например коронарна болест на сърцето, ангина на Принцметал и сърдечна недостатъчност) и хипотония, лечението с бета-блокери трябва да бъде критично преценено и трябва да се обсъди лечение с други активни вещества. Пациентите със сърдечно-съдови заболявания трябва да се наблюдават за признаци на влошаване на тези заболявания и за нежелани реакции.

Поради техните отрицателни ефекти върху времето на проводимост бета-блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти със сърдечен блок първа степен.

Съдови нарушения

Пациентите с тежки периферни циркулаторни смущения /нарушения (напр. тежки форми на болест на Рейно или синдром на Рейно) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Респираторни нарушения

След приложение на някои офталмологични бета-блокери са съобщавани респираторни реакции, включително смърт поради бронхоспазм при пациенти с астма.

Травопрост + Тимолол Фармасуис трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Хипогликемия/диабет

Бета-блокери трябва да бъдат прилагани с повишено внимание при пациенти, при които възниква спонтанна хипогликемия, или при пациенти с лабилен диабет, тъй като бета-блокери може да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия.

Мускулна слабост

За бета-адренергичните блокиращи лекарствени продукти се съобщава, че потенцират мускулната слабост в съответствие с някои миастенни симптоми (например диплопия, птоза и обща отпадналост).

Заболявания на роговицата

Офталмологичните бета-блокери може да индуцират сухота в очите. Пациентите със заболявания на роговицата трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Отлепване на хороида

Има съобщения за отлепване на хороида при приложение на водни супресорни терапии (например тимолол, ацетазоламид) след филтрационни процедури.

Други бета-блокери

Ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти на системната бета-блокада може да се усилят при приложение на тимолол на пациенти, които вече приемат системни бета-блокиращи лекарствени продукти. Отговорът при тези пациенти трябва внимателно да се наблюдава. Употребата на два локални бета-адренергични блокери не се препоръчва (вж. точка 4.5).



Хирургична анестезия

Бета-блокерните офталмологични препарати може да блокират системния ефект на бета-агонистите, например на адреналин. Анестезиологът трябва да бъде информиран, когато пациентът приема тимолол.

Хипертиреозидизъм

Бета-блокерите може да маскират признаците на хипертиреозидизъм.

Контакт с кожата

Простагландините и простагландиновите аналози са биологично-активни вещества, които могат да бъдат абсорбирани през кожата. Жените, които са бременни или правят опити да забременеят, трябва да вземат подходящи предпазни мерки за избягване на директния контакт със съдържанието на бутилката. В случай на инцидентен контакт със значителна част от съдържанието на бутилката, засегнатият участък от кожата трябва незабавно да се почисти старателно.

Анафилактични реакции

Докато приемат бета-блокери, пациентите с анамнеза за атопия или анамнеза за тежка анафилактична реакция към редица алергени, може да имат по-силна реакция към повторно провокиране с такива алергени и може да нямат отговор към обичайната доза адреналин, използвана за лечение на анафилактични реакции.

Съпътстваща терапия

Тимолол може да взаимодейства с други лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Употребата на два локални простагландина не се препоръчва.

Очни ефекти

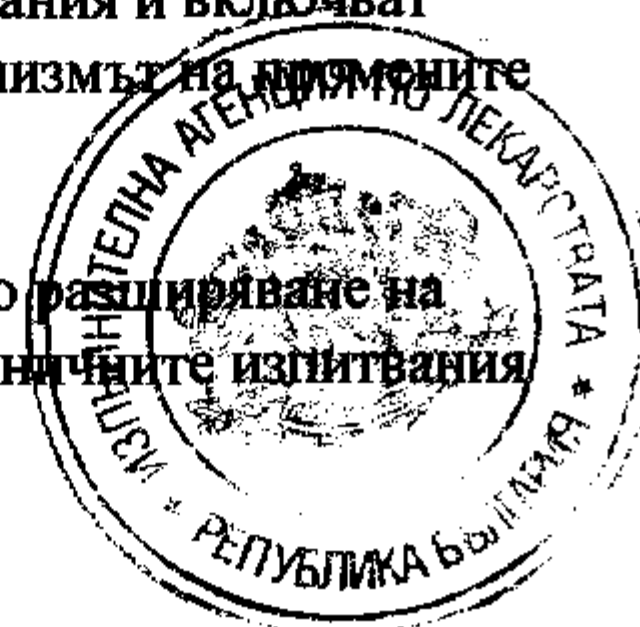
Травопрост може постепенно да промени цвета на окото, като увеличи броя на меланозомите (пигментни гранули) в меланоцитите. Преди да се започне лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за възможността от трайна промяна на цвета на очите. Едностранното лечение може да доведе до постоянна хетерохромия. Понастоящем не са известни дълготрайни въздействия върху меланоцитите и никакви последствия от това. Промяната на цвета на ириса се проявява бавно и може да не се забележи с месеци, дори с години. Промяната на цвета на очите е наблюдавана основно при пациенти, при които ирисът е съставен от смесени цветове, т.е. синьо-кафяво, сиво-кафяво, жълто-кафяво и зелено-кафяво; тази промяна обаче е наблюдавана и при пациенти с кафяви очи. Обикновено кафявата пигментация около зеницата се разпространява концентрично към периферията на засегнатите очи, но целият ирис или отделни части от него могат да станат по-наситено кафяви. След прекратяване на терапията не се наблюдава по-нататъшно нарастване на кафявата пигментация на ириса.

При контролирани клинични изпитвания са докладвани периорбитално потъмняване и/или потъмняване на кожата на клепача, свързано с употребата на травопрост.

Периорбиталните промени и тези на клепача, включително по-дълбок клепачен сулкус, са наблюдавани при простагландинови аналози.

Травопрост може постепенно да промени миглите на лекуваното(ите) око (очи); тези промени се наблюдават при около половината от пациентите от клиничните изпитвания и включват увеличена дължина, дебелина, пигментация и/или брой на миглите. Механизмът на промените на клепача и техните дълготрайни последствия не са известни.

При проучвания с маймуни е наблюдавано, че травопрост причинява слабо разширяване на палпебралната фисура. Този ефект обаче не е наблюдаван по време на клиничните изпитвания и поради това се допуска, че е специфичен за вида.



Няма натрупан опит с травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор при възпалителни състояния на окото; нито при неоваскуларна, закритоъгълна, тясноъгълна или конгенитална глаукома и само ограничен опит със заболявания на окото, свързани с щитовидната жлеза, с откритоъгълна глаукома на псевдоафакийни пациенти и с пигментна или псевдоексфолиативна глаукома.

Има съобщения за макулен оток по време на лечение с аналози на простагландин F_{2α}. Препоръчва се да бъдете внимателни при употреба на Травопрост + Тимолол Фармасуис при пациенти с афакия, при псевдоафакийни пациенти с разкъсана задна капсула на очната леща или имплантирани преднокамерни лещи или при пациенти с известни рискови фактори за кистовиден макулен оток.

При пациенти с известни предразполагащи рискови фактори за ирит/увеит и при пациенти с активно вътреочно възпаление Травопрост + Тимолол Фармасуис трябва да се използва внимателно.

Помощни вещества

Травопрост + Тимолол Фармасуис съдържа макроголглицеролов хидроксистеарат 40, който може да причини кожни реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани никакви конкретни проучвания за взаимодействия с травопрост или тимолол.

Има потенциал за добавъчни ефекти, водещи до хипотония и/или изразена брадикардия, когато офталмологичният разтвор, съдържащ бета-блокери, се прилага едновременно с перорални блокери на калциевите канали, бета-адренергични блокери, антиаритмици (включително амиодарон), дигиталисови гликозиди, парасимпатомиметици, гванетидин.

Хипертоничните реакции към внезапното спиране на клонидин могат да бъдат усилены при прием на бетаблокери.

Съобщава се усилване на системната бета-блокада (например намалена сърдечна честота, депресия) по време на комбинирано лечение с инхибитори на CYP2D6 (например хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Понякога се съобщава мидриаза, произтичаща от едновременната употреба на офталмологични бета-блокери и адреналин (епинефрин).

Бета-блокерите може да повишат хипогликемичния ефект на антидиабетните лекарствени продукти.

Бета-блокерите може да прикрият признаците и симптомите на хипогликемия (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Травопрост + Тимолол Фармасуис не трябва да се използва при жени, които могат да забременеят, освен ако не са предприети адекватни мерки за контрацепция (вж. точка 5.3).

Бременност

Травопрост има вредно фармакологично въздействие върху бременността и/или плода/новороденото дете.



Няма или има ограничено количество данни за употребата на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, или отделните компоненти при бременни жени. Тимолол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е ясно необходимо.

Епидемиологичните проучвания не показват малформативни ефекти, но показват риск за забавяне на вътрематочния растеж при приложение на бета-блокери по перорален път. В допълнение са наблюдавани признаци и симптоми на бета-блокада (например брадикардия, хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия) при новородени, когато бета-блокерите са прилагани до раждане. Ако Травопрост + Тимолол Фармасуис се прилага до раждане, новороденото трябва да се наблюдава внимателно през първите дни от живота.

Травопрост + Тимолол Фармасуис не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е крайно необходимо. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Кърмене

Не е известно дали травопрост от капките за очи се екскретира в човешката кърма. Проучвания при животни показват екскреция на травопрост и метаболити в кърмата. Тимолол се екскретира в кърмата, като има потенциал да предизвика сериозни нежелани реакции при кърмачетата. Въпреки това при терапевтични дози тимолол в капките за очи няма вероятност за достатъчни количества в кърмата, които да доведат до клинични симптоми на бета-блокада при новороденото. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Употребата на Травопрост + Тимолол Фармасуис от кърмещи майки не се препоръчва.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, върху фертилитета при хората. Проучвания при животни не показват никакви ефекти на травопрост или тимолол върху фертилитета при дози, които са повече от 250 пъти от максимално препоръчаната за човек доза за очно приложение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Травопрост + Тимолол Фармасуис не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Както при всички капки за очи, може да се появи временно замъгляване на зрението или други зрителни смущения. Ако зрението се замъгли след приложение, пациентът трябва да изчака, докато зрението му се проясни, преди да шофира или работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При клинични проучвания, които включват 2170 пациенти, лекувани с травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с лечението, е очна хиперемия (12,0 %).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции, посочени в таблицата по-долу, се наблюдават при клинични проучвания или при постмаркетингов опит. Те са класифицирани според системо-органния клас и съобразно следното правило: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Нежеланите реакции са представени в низходящ ред по сериозност във всяка група в зависимост от честотата.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Нечести	свръхчувствителност.



Психични нарушения	Редки	нервност.
	С неизвестна честота	депресия.
Нарушения на нервната система	Нечести	замайване, главоболие.
	С неизвестна честота	мозъчно-съдов инцидент, синкоп, парестезия.
Нарушения на очите	Много чести	очна хиперемия
	Чести	точковиден кератит, болка в очите, зрителни смущения, замъглено зрение, сухота в очите, очен пруритус, очен дискомфорт, дразнене на очите.
	Нечести	кератит, ирит, конюнктивит, възпаление на предната камера, блефарит, фотофобия, намалена зрителна острота, астигматизъм, подуване на очите, повишена лакримация, еритем на клепача, растеж на миглите, очна алергия, конюнктивален едем, едем на клепачите.
	Редки	ерозия на роговицата, мейбомианит, конюнктивални кръвоизливи, образуване на крусти по клепачния ръб, трихиазис, дистихиазис.
	С неизвестна честота	макулен оток, птоза на клепача, нарушение на роговицата.
Нарушения на сърцето	Нечести	брадикардия.
	Редки	аритмия, нередовен сърдечен ритъм
	С неизвестна честота	сърдечна недостатъчност, тахикардия, болка в гърдите, палпитации.
Съдови нарушения	Нечести	хипертония, хипотония.
	С неизвестна честота	периферен оток
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	диспнея, постназално стичане.
	Редки	дисфония, бронхоспазм, кашлица, дразнене в гърлото, орофарингеална болка, дискомфорт в носогърлото.
	С неизвестна честота	астма.



Стомашно-чревни нарушения	С неизвестна честота	дисгеузия
Хепато-билиарни нарушения	Редки	повишена аланин-аминотрансфераза, повишена аспартат-аминотрансфераза.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	контактен дерматит, хипертрихоза
	Редки	уртикария, промяна на цвета на кожата, алоpecia, хиперпигментация на кожата (периокулярна).
	С неизвестна честота	обрив.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	болка в крайниците.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	хроматурия.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Редки	жажда, умора.

Допълнителни нежелани реакции, които са наблюдавани при приложение на едно от активните вещества, и могат потенциално да възникнат и при приложение на Травопрост + Тимолол Фармасуис:

Травопрост

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Нарушения на очите	увейт, нарушение на конюнктивата, фоликули на конюнктивата, хиперпигментация на ириса.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	ексфолиация на кожата.

Тимолол

Подобно на други локално прилагани офталмологични лекарства, тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Това може да причини нежелани реакции, сходни с наблюдаваните при системните бета-блокери. Допълнителните нежелани реакции включват реакции, наблюдавани в рамките на класа на офталмологичните бета-блокери. Честотата на системните нежелани лекарствени реакции след локално офталмологично приложение е по-ниска, отколкото след системното приложение. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Системните алергични реакции включват ангиоедем, уртикария, локализиран и генерализиран обрив, пруритус, анафилаксия.



Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия.
Психични нарушения	Безсъние, кошмари, загуба на памет.
Нарушения на нервната система	Церебрална исхемия, увеличаване на признаците и симптомите на миастения гравис.
Нарушения на очите	Признаци и симптоми на дразнене на очите (например парене, щипене, сърбеж, съзене, зачервяване), отлепване на хороидеята след филтрационна операция (вж. точка 4.4), намалена чувствителност на роговицата, диплопия.
Нарушения на сърцето	Болка в гърдите, сърцебиене, едем, застойна сърдечна недостатъчност, атриовентрикуларен блок, сърдечен арест.
Съдови нарушения	Феномен на Рейно, студени длани и стъпала.
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхоспазм (предимно при пациенти с предхождащо бронхоспастично заболяване).
Стомашно-чревни нарушения	Дисгеузия, гадене, диспепсия, диария, сухота в устата, коремна болка, повръщане.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Псориазиформен обрив или екзацербация на псориазиса.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия.
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	Сексуална дисфункция, намалено либидо.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма вероятност за предозиране с Травопрост + Тимолол Фармасуис при локално приложение или за свързано с токсичност събитие.



При случайно поглъщане симптомите на предозиране от системна бета-блокада могат да включват брадикардия, хипотония, бронхоспазм и сърдечна недостатъчност.

При предозиране с Травопрост + Тимолол Фармасуис лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Тимолол не се диализира лесно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства; Антиглаукомни препарати и миотици, АТС код: S01ED51.

Механизъм на действие

Травопрост + Тимолол Фармасуис съдържа две активни вещества: травопрост и тимололов малеат. Тези два компонента понижават вътреочното налягане чрез допълващи се механизми на действие и комбинираният ефект води до допълнително намаляване на ВОН, в сравнение с всяко едно от веществата поотделно.

Травопрост, аналог на простагландин $F_{2\alpha}$, е пълен агонист, който е високо селективен и който има голям афинитет към простагландин FP рецептора и понижавя вътреочното налягане, като повишава оттичането на воднист сок чрез трабекуларната мрежа и увеосклералните пътища. Понижаването на ВОН при хората започва приблизително 2 часа след приложението, а максималният ефект се достига след 12 часа. С единична доза може да се поддържа значително понижено ниво на вътреочното налягане за време, което надвишава 24 часа.

Тимолол е неселективен адренергичен блокер, който няма присъща симпатикомиметична активност, пряк потискащ ефект върху миокарда и не притежава мембраностабилизиращо действие. Проучвания с тонография и флуорофотометрия при хора допускат, че неговото доминиращо действие е свързано с намаляване на образуването на вътреочна течност и слабото повишаване на увеосклералния отток.

Вторична фармакология

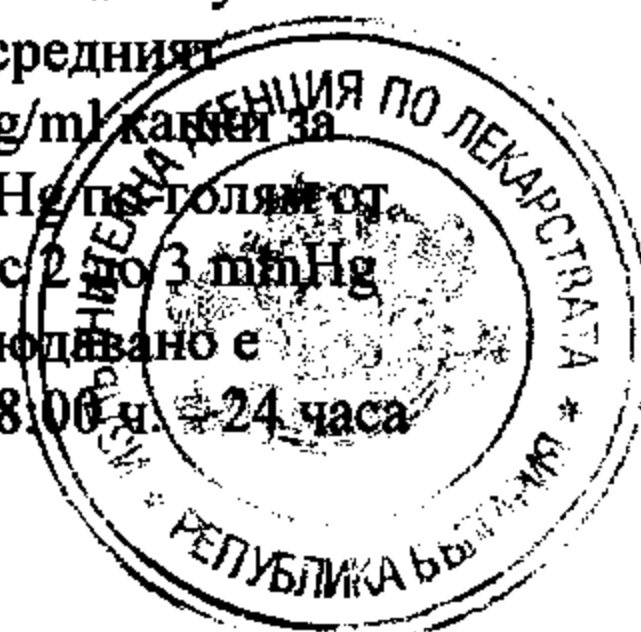
Травопрост значително повишава кръвния поток към предната част на зрителния нерв при зайци след 7 дневно локално приложение в окото (1,4 микрограма, веднъж дневно).

Фармакодинамични ефекти

Клинични ефекти

При дванадесетмесечно, контролирано клинично проучване при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия и изходни средни стойности на ВОН от 25 до 27 mmHg, средният намаляващ ВОН ефект, получен с травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, прилаган веднъж дневно сутрин, е 8 до 10 mmHg. Не по-лошият ефект на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, в сравнение с латанопрол 50 микрограма/ml + тимолол 5 mg/ml при средно понижение на ВОН е демонстриран при всички времена на отчитане на налягането при всички визити.

При тримесечно, контролирано клинично проучване при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия и изходни средни стойности на ВОН от 27 до 30 mmHg, средният намаляващ ВОН ефект, получен с травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, прилаган веднъж дневно сутрин, е от 9 до 12 mmHg и е с до 2 mmHg по-голям от този, получен с травопрост 40 микрограма/ml прилаган веднъж дневно вечер и с 2 до 3 mmHg по-голям от този, получен с тимолол 5 mg/ml, приложен два пъти дневно. Наблюдавано е статистически по-голямо намаление при сутрешната средна стойност на ВОН (8,06 mmHg) и 24 часа



след последната доза травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор) в сравнение с травопрост при всички визити по време на проучването.

При две тримесечни, контролирани клинични проучвания при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия и изходни средни стойности на ВОН от 23 до 26 mmHg, средният намаляващ ВОН ефект на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, прилаган веднъж дневно сутрин, е от 7 до 9 mmHg. Средните стойности на понижаване на ВОН са не по-лоши, въпреки че са цифрите са по-ниски от тези, постигнати чрез съпътстваща терапия с травопрост 40 микрограма/ml, приложен веднъж дневно вечер и тимолол 5 mg/ml, приложен веднъж дневно сутрин.

При 6-седмично, контролирано клинично проучване при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия и изходни средни стойности на ВОН от 24 до 26 mmHg, средният намаляващ ВОН ефект на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, (с консервант поликватерниум-1), приложен веднъж дневно сутрин, е 8 mmHg и е еквивалентен на този на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор (с консервант бензалкониев хлорид).

Критериите за включване са общи за всички проучвания, с изключение на критерия за начално ВОН и ефекта от предишната терапия по отношение на ВОН. Клиничната разработка на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, включва нелекувани и подложени на терапия пациенти. Незадоволителният отговор, получен при монотерапията не е критерий за включване.

Съществуващите данни предполагат, че вечерните дози може да имат някои преимущества за средното понижаване на ВОН. Трябва да се помисли за удобството на пациентите и вероятността от спазване, когато се препоръчва сутрешна спрямо вечерна доза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Травопрост и тимолол се абсорбират през роговицата. Травопрост е предлекарство, което претърпява бърза естерна хидролиза в роговицата до активната свободна киселина. След прилагане веднъж дневно на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, PQ при здрави пациенти (N = 22) в продължение на 5 дни, свободната киселина на травопрост не може да се измери в плазмените проби на по-голямата част от пациентите (94,4 %) и като цяло не се открива един час след приложение на дозата. Когато са измерими ($\geq 0,01$ ng/ml, граница на количественото съдържание), концентрациите варират от 0,01 до 0,03 ng/ml. Средната стационарна C_{max} е 1,34 ng/ml, а T_{max} е приблизително 0,69 часа след прилагане на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор веднъж дневно.

Разпределение

Свободната киселина на травопрост може да се измери във вътреочната течност през първите няколко часа при животни, а в човешка плазма само през първия час след приложение на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, в очите. Тимолол може да се измери в човешката вътреочна течност след локално приложение на тимолол в окото и в плазмата до 12 часа след приложение на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, в окото.

Биотрансформация

Метаболизмът е основният път за елиминация на травопрост и активната свободна киселина. Системните метаболитни пътища са съответни на тези на ендогенния простагландин G_{2m} , които се характеризират с намаляване двойната връзка на 13-14 място, с окисление на 1-хидрокси и β -окислителните разцепвания в горната част на веригата.

Тимолол се метаболизира по два пътя. Единият път дава етаноламинава странична верига на тиадиазоловия пръстен, а другият дава етанолова странична верига на морфолиновия азот и



втора подобна странична верига с карбонилна група, съседна на азота. Плазменият $t_{1/2}$ на тимолол е 4 часа след прилагане на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, в очите.

Елиминиране

Свободната киселина на травопрост и неговите метаболити се екскретират основно от бъбреците. По-малко от 2 % от дозата за очно приложение на травопрост е открита в урината под формата на свободна киселина. Тимолол и неговите метаболити се екскретират основно от бъбреците. Приблизително 20 % от дозата тимолол се екскретира непроменена в урината, а останалата част се екскретира в урината под формата на метаболити.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При маймуни приложението на травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор два пъти дневно показва индуциране на нарастване на палпебралната фисура и увеличаване на пигментацията на ириса, подобно на наблюдаваното при очно приложение на пропаноиди.

Травопрост/тимолол 40 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор, с консервант поликватерниум-1 предизвиква минимална токсичност на очната повърхност в сравнение с капките за очи с консервант бензалкониев хлорид върху култивирани човешки клетки от роговицата след локално приложение в очите при зайци.

Травопрост

Локалното очно приложение на травопрост при маймуните при концентрации до 0,012 % в дясното око по два пъти на ден в продължение на една година не причинява системна токсичност.

Извършени са проучвания за репродуктивна токсичност с травопрост при плъхове, мишки и зайци по системен път. Резултатите са свързани с агонистично действие на FP рецептора в матката с ранна ембриолеталност, постимплантационна загуба, фетотоксичност. Системното приложение на травопрост при дози, които са над 200 пъти клиничната доза при бременни плъхове в периода на органогенеза, води до увеличаване на честотата на малформациите. Измерени са ниски нива на радиоактивност в амниотичната течност и зародишните тъкани на бременните плъхове, които са подложени на лечение с прием на ^3H -травопрост. Проучванията за възпроизвеждане и развитие показват мощен ефект, който води до загуба на плода, наблюдаван най-вече при плъхове и мишки (съответно 180 pg/ml и 30 pg/ml плазма) при експозиции 1,2 до 6 пъти клиничната експозиция (до 25 pg/ml).

Тимолол

Неклиничните данни за тимолол не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност с тимолол показват забавена осификация на плода при плъхове без нежелани ефекти върху постнаталното развитие (при доза, превишаваща 7 000 пъти клиничната доза) и нарастване на феталните резорбции при зайци (при доза, превишаваща 14000 пъти клиничната доза).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Макроголглицеролов хидроксистеарат (номинална стойност: 40)

Натриев хлорид

Пропиленгликол (E1520)



Борна киселина
Манитол (E421)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

Травопрост + Тимолол Фармасуис капки за очи, разтвор, трябва да се използва за не повече от 28 дни след първото отваряне на многодозовия флакон.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

В картонената опаковка е включен 5 ml бял многодозов флакон (PP) с помпа (PP, HDPE, LDPE) и цилиндър под налягане и капачка (HDPE), който съдържа 2,5 ml офталмологичен разтвор.

Продуктът е наличен в следните видове опаковки:

Картонени опаковки, съдържащи 1 или 3 бутилки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c, 170 00 Prague 7
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №:

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2017

