

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Travoprost/Timolol STADA 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilgad, lahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 40 mikrogrammi travoprosti ja 5 mg timolooli (timoloolmaleaadina).

INN. *Travoprostum, timololum.*

Teadavaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab 150 mikrogrammi bensalkooniumkloriidi ja 5 mg makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat 40, vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus (silmatilgad).

Selge, värvitu vesilahus, peaaegu osakesteta.

pH: 5,5...7,0

Osmolaalsus: 252...308 mOsmol/kg

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Silmasisese rõhu langetamine täiskasvanutel avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooni korral, kui haigus ei allu piisavalt ravile paiksete beetablokaatorite või prostaglandiini analoogidega (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kasutamine täiskasvanutel, sh eakatel

Annus on üks tilk Travoprost/Timolol STADA't kahjustunud silma(de) konjunktiviivikotti üks kord ööpäevas, hommikul või õhtul. Seda tuleb manustada iga päev samal ajal.

Kui üks annus on vahele jäänud, tuleb ravi jätkata järgmise plaanilise annusega. Annus ei tohi olla suurem kui üks tilk kahjustatud silma(desse) üks kord ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Maksa- ja neerukahjustus

Maksa- või neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud uuringuid travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahusega ega timolooli 5 mg/ml silmatilkadega.

Travoprosti on uuritud kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel ja kerge kuni raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens kõigest 14 ml/min) patsientidel. Need patsiendid ei vajanud annuse kohandamist.

Maksa- või neerukahjustusega patsiendid ei vaja tõenäoliselt Travoprost/Timolol STADA annuse kohandamist (vt lõik 5.2).

Lapsed

Travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Okulaarne.

Patsient peab vahetult enne esmakordset kasutamist eemaldama kaitsekotikese. Pudeli tilguti otsa ja lahuse saastumise vältimiseks peab hoolsalt jälgima, et tilguti ots ei puutuks vastu silmalauge, silmaümbrust ega muid pindu.

Süsteemne imendumine väheneb, kui sulgeda nina-pisarakanal või silmalaud 2 minutiks. See võib vähendada süsteemseid kõrvaltoimeid ja suurendada kohalikku toimet (vt lõik 4.4).

Kui kasutatakse rohkem kui üht silma tilgutavat ravimit, peab kahe ravimi manustamise vahe olema vähemalt 5 minutit (vt lõik 4.5).

Teiselt glaukoomivastaselt silma manustatavalt ravimilt Travoprost/Timolol STADA'le üleminekul tuleb teine ravim ära jätta ning järgmisel päeval alustada Travoprost/Timolol STADA manustamisega.

Patsientidele tuleb öelda, et nad eemaldaksid pehmed kontaktläätsed enne Travoprost/Timolol STADA manustamist ning need võib uuesti paigaldada 15 minuti pärast (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Ülitundlikkus teiste beetablokaatorite suhtes.
- Reaktiivne hingamisteede haigus, sh bronhiaalastma või bronhiaalastma anamneesis, raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.
- Siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, sh sinuatriaalne blokaad; teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad ilma kardiostimulaatorita. Väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.
- Raske allergiline riniit ja sarvkesta düstroofiad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Süsteemsed toimed

Nagu teised paikselts manustatavad silmaravimid, imenduvad ka travoprost ja timolool süsteemselt. Beeta-adrenergilise komponendi timolooli tõttu võivad esineda sama tüüpi kardiovaskulaarsed, pulmonaalsed ja muud kõrvaltoimed, mida võib täheldada ka süsteemselt manustatavate beeta-adrenoblokaatorite puhul. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast paikset silma manustamist on madalam kui süsteemse manustamise puhul. Teavet, kuidas vähendada süsteemset imendumist, vt lõik 4.2.

Südame häired

Kardiovaskulaarsete haiguste (nt südame isheemiatõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja hüpotensiooniga patsientidel tuleb beetablokaator-ravi kriitiliselt hinnata ning kaaluda ravi teiste toimeainetega. Kardiovaskulaarsete haigustega patsiente tuleb jälgida nende haiguste halvenemise sümptomite ja kõrvaltoimete osas.

Seoses beetablokaatorite negatiivse toimega juhtejale tohib neid esimese astme südameblokaadiga patsientidele manustada vaid ettevaatlikult.

Vaskulaarsed häired

Raskete perifeerse vereringe haiguste/häiretega (st Raynaud' tõve või Raynaud' sündroomi rasked vormid) patsiente tuleb ravida ettevaatlikult.

Respiratoorsed häired

Pärast mõnede oftalmiliste beetablokaatorite manustamist on täheldatud hingamisteede reaktsioone, sh bronhospasmist tingitud surmajuhtumeid astmapatsientidel.

Travoprost/Timolol STADA't tuleb kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel kasutada ettevaatusega ning ainult siis, kui võimalik kasu ületab võimaliku riski.

Hüpoplükeemia/diabeet

Beetablokaatoreid tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel tekib kergesti spontaanne hüpoplükeemia, või labiilse diabeediga patsientidel, kuna beetablokaatorid võivad varjata ägeda hüpoplükeemia sümptomeid.

Lihasnõrkus

On täheldatud, et beetablokaatorid võimendavad lihasnõrkust, millega kaasnevad teatud müasteenilised sümptomid (nt. diploopia, ptoos ja üldine nõrkus).

Sarvkesta haigused

Oftalmilised beetablokaatorid võivad põhjustada silmade kuivust. Sarvkesta haigustega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Soonkesta irdumine

Vesivedeliku tekkimise vastaste ravimite (nt timolool, atsetasoolamiid) manustamisel pärast filtrimisprotseduure on teateid soonkesta irdumisest.

Teised beetablokaatorid

Timolooli manustamisel patsiendile, kes juba saab süsteemset ravi beetablokaatoriga, võivad võimendada toime silmasisesele rõhule või süsteemse beetablokaadi teadaolevad toimed. Selliste patsientide ravivastust tuleb tähelepanelikult jälgida. Kahe paikse beetablokaatori samaaegset manustamist ei soovitata (vt lõik 4.5).

Kirurgiline anesteesia

Beetablokeerivad oftalmilised ravimid võivad blokeerida süsteemsete beeta-agonistide, näiteks adrenaliini, toimet. Kui patsient kasutab timolooli, tuleb anestesioloogi sellest teavitada.

Hüpertüreoidism

Beetablokaatorid võivad varjata hüpertüreoidismi sümptomeid.

Kontakt nahaga

Prostaglandiinid ja prostaglandiinide analoogid on bioloogiliselt aktiivsed ained, mis võivad imenduda läbi naha. Rasedad või raseduda kavatsevad naised peavad rakendama sobivaid ettevaatusabinõusid vältimaks otsest kontakti pudeli sisuga. Vähetõenäolises olukorras, kus märkimisväärne osa pudeli sisust puutub kokku nahaga, tuleb vastav nahapiirkond kohe hoolikalt puhastada.

Anafülaktilised reaktsioonid

Beeta-adrenoblokaatorite kasutamisel võivad patsiendid, kellel on anamneesis atoopia või raske anafülaktiline reaktsioon erinevatele allergeenidele, reageerida nende allergeenidega korduvale kokkupuutele tugevamini ning mitte reageerida anafülaktiliste reaktsioonide puhul kasutatavale adrenaliini tavapärasele annusele.

Samaaegne ravi

Timoloolil võib olla koostoimeid teiste ravimitega (vt lõik 4.5).

Kahe lokaalselt manustatava prostaglandiini kasutamist ei soovitata.

Silmaga seotud kõrvaltoimed

Travoprost võib pikkamööda muuta silma värvi, suurendades melanosoomide (pigmentigraanulid) hulka melanotsüütides. Enne ravi alustamist peab patsienti teavitama võimalikust silmavärvi püsivast muutusest. Ühepoolne ravi võib põhjustada püsivat heterokroomiat. Pikaajaline mõju melanotsüütidele ja sellest lähtuvad tagajärjed ei ole praegu teada. Vikerkesta värvuse muutumine toimub aeglaselt ning võib kuude või aastate jooksul märkamatuks jääda. Värvuse muutus esineb sagedamini patsientidel, kellel on vikerkestad segavärvilised, nt sinakaspruunid, hallikaspruunid, kollakaspruunid ja rohekaspruunid, kuid seda on täheldatud ka pruunisilmsetel patsientidel. Tüüpiliselt hakkab kahjustatud silma pupilli ümber olev pruun pigmentatsioon levima kontsentriselt perifeeria suunas, kuid pruunimaks võib muutuda kogu vikerkest või osa sellest. Pärast ravi katkestamist ei ole täheldatud pruuni pigmendi edasist levikut vikerkestas.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines seoses travoprosti kasutamisega periobitaalse ja/või silmalaua naha tumenemist.

Prostaglandiini analoogide kasutamisel on täheldatud periorbitaalseid ja silmalaua muutusi, sh silmalaua vao süvenemist.

Travoprost võib põhjustada järk-järgulisi muutusi ravigitud silma(de) ripsmetes. Selliseid muutusi täheldati ligikaudu pooltel kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel ning need olid: ripsmete pikenemine, paksenemine, pigmenteerumine ja/või ripsmete arvu suurenemine. Ripsmetega toimuvate muutuste mehhanism ja sellega kaasnevad pikaajalised tagajärjed ei ole praegu teada.

Ahvidel läbi viidud uuringutes on travoprost põhjustanud lauäärtevahelise pilu vähest suurenemist, kuid kliinilistes uuringutes seda toimet ei täheldatud ning see on arvatavasti liigispetsiifiline.

Travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse kasutamise kogemus puudub silma põletikuliste seisundite, neovaskulaarsete seisundite, suletudnurga, kitsanurga või kaasasündinud glaukoomi korral. Piiratud on ravimi kasutamise kogemus türeoidse oftalmopaatia puhul, pseudoafaakilise avatudnurga glaukoomi ja pigment- või pseudoeksofoliativse glaukoomi puhul.

Prostaglandiin F_{2α} analoogide kasutamisel on teatatud maakula tursesest. Travoprost/Timolol STADA kasutamisega soovitatakse olla ettevaatlik afaakilistel patsientidel, pseudoafaakilistel patsientidel, kellel on lääts tagakapsli rebend või eeskambri lääts või patsientidel, kellel esineb kõrgenenud risk kollatähni turses tekkeks.

Patsientidel, kellel teadaolevalt esineb risk iriidi/uveiidi tekkeks, samuti aktiivse intraokulaarse põletikuga patsientidel tuleb Travoprost/Timolol STADA't kasutada ettevaatusega.

Abiained

Travoprost/Timolol STADA sisaldab bensalkooniumkloriidi.

On teatatud bensalkooniumkloriidi poolt põhjustatud silma ärritusest, kuivsilmsuse sümptomitest ning et see võib mõjutada pisarakilet ja sarvkesta pealispinda.

Travoprost/Timolol STADA't tuleb kasutada ettevaatusega kuivsilmsusega patsientidel ja sarvkesta võimaliku kahjustuse korral.

Pikaajalisel kasutamisel tuleb patsiente jälgida.

Bensalkooniumkloriid võib muuta pehmete kontaktläätsede värvust. Kokkupuudet pehmete kontaktläätsedega tuleb vältida.

Enne Travoprost/Timolol STADA manustamist tuleb pehmed kontaktläätsed silmast ära võtta ja need võib tagasi panna 15 minuti pärast (vt lõik 4.2).

Travoprost/Timolol STADA sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat 40, mis võib põhjustada nahareaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi koostoime uuringuid ei ole travoprosti ega timolooliga tehtud.

Kui oftalmilisi beetablokaatorite lahuseid kasutatakse koos suukaudsete kaltsiumikanali blokaatoritega, beetablokaatoritega, antiarütmikumidega (sh amiodaroon), südame glükosiididega, parasümpatomimeetikumidega või guanetidiiniga, võivad tekkida aditiivsed kõrvaltoimed, mis avalduvad vererõhu languse ja/või väljendunud bradükardia.

Klonidiini kiirest ärajätmisest tingitud vererõhu tõus võib beetablokaatorite kasutamisel võimendada.

Võimendatud süsteemset beetablokeerivat toimet (nt südame löögisageduse aeglustumine, pärssimine) on täheldatud kombineeritud ravi korral timolooli ja CYP2D6 inhibiitoritega (nt kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin).

Aeg-ajalt on täheldatud müdriaasi esinemist adrenaliini (epinefriin) ja oftalmiliste beetablokaatorite kooskasutamisel.

Beetablokaatorid võivad suurendada antidiabeetiliste ravimite hüpoglükeemilist toimet. Beetablokaatorite kasutamine võib varjata hüpoglükeemia nähte ja sümptomeid (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Travoprost/Timolol STADA't ei tohi kasutada fertiilses eas/rasestuda võivatel naistel, v.a juhul, kui kasutatakse rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 5.3).

Rasedus

Travoprostil on kahjulik farmakoloogiline toime rasedusele ja/või lootele/vastsündinule.

Travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse või selle üksikkomponentide kasutamise kohta rasedatel on andmeid vähe või üldse mitte. Timolooli tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui see on hädavajalik.

Epidemioloogilistes uuringutes ei ole beetablokaatorite suukaudsel manustamisel täheldatud loote väärarengute esinemist, kuid esineb üsasisese kasvupeetuse risk. Lisaks on vastsündinutel täheldatud beetablokaadi nähte ja sümptomeid (nt bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui emale on manustatud beetablokaatoreid kuni sünnitamiseni. Kui Travoprost/Timolol STADA't manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastsündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida.

Travoprost/Timolol STADA't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhtudel, kui see on hädavajalik. Teavet, kuidas vähendada süsteemset imendumist, vt lõik 4.2.

Imetamine

Ei ole teada, kas travoprost eritub silmatilkadest inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud travoprosti ja tema metaboliitide eritumist emapiima. Timolool eritub rinnapiima ning võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid rinnapiimaga toidetaval imikul. Siiski ei ole tõenäoline, et silmatilkades sisalduva timolooli kogus oleks piisav, et rinnapiima sattununa põhjustaks imikul beetablokaadi kliinilisi sümptomeid. Teavet, kuidas vähendada süsteemset imendumist, vt lõik 4.2.

Travoprost/Timolol STADA't kasutamine imetaval emal ei ole soovitatav.

Fertiilsus

Andmed travoprost/timolool 40 mikrogrammi/ml + 5 mg/ml silmatilkade lahuse mõju kohta inimese viljakusele puuduvad. Loomkatsed ei ole näidanud travoprosti mõju viljakusele enam kui 75-kordselt inimese oftalmilistest annustest suuremates annustes, kusjuures mingit olulist timolooli mõju ei märganud sellise annuse juures.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Travoprost/Timolol STADA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Nagu teistegi silmatilkade puhul, võib pärast tilgutamist esineda ajutist nägemise ähmastumist või teisi nägemishäireid. Kui nägemishäired ilmnevad pärast ravimi manustamist, peab patsient ootama selge nägemise taastumiseni, enne kui alustab liiklusvahendi juhtimist või masinatega töötamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes oli 2170 patsiendil, kes said ravi travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahusega, kõige sagedasemaks raviga seotud kõrvaltoimeks silma hüperemia (12,0%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Allpool toodud tabelis esitatud kõrvaltoimeid tähdeldati kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt. Need on jaotatud vastavalt organsüsteemi klassile ning järgmisele konventsioonile: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud nende raskusastme kahanevas järjestuses.

| Organsüsteemi klass | Esinemissagedus | Kõrvaltoimed |
|-------------------------|-----------------|--|
| Immuunsüsteemi häired | Aeg-ajalt | Ülitundlikkus |
| Psühhiaatrilised häired | Harv | Närvilisus |
| | Teadmata | Depressioon |
| Närvisüsteemi häired | Aeg-ajalt | Pearinglus, peavalu |
| | Teadmata | Tserebrovaskulaarne atakk, minestus, paresteesiad |
| Silma kahjustused | Väga sage | Silma hüperemia |
| | Sage | Punktkeratiit, silmavalu, nägemishäire, hägune nägemine, silma kuivus, silma sügelus, ebamugavustunne silmas, silmaärritus |
| | Aeg-ajalt | Keratiit, iriit, konjunktiviit, eeskambripõletik, blefariit, fotofoobia, nägemisteravuse vähenemine, astenopia, silma turse, suurenenud pisaravool, silmalau punetus, ripsmete kasvamine, silmaallergia, konjunktivi ödeem, silmalau ödeem |
| | Harv | Sarvkesta erosioon, meibomianiit, konjunktivi veritsus, koorikud silmalau äärtel, trihhiaas, distihhiaas |
| | Teadmata | Maakula ödeem, silmalau allavaje, silmalau vao süvenemine, iirise hüperpigmentatsioon, sarvkesta häire |
| Südame häired | Aeg-ajalt | Bradükardia |
| | Harv | Arütmia, ebaregulaarne südamerütm |
| | Teadmata | Südamepuudulikkus, tahhükardia, valu rinnus, südamepekslemine |
| Vaskulaarsed häired | Aeg-ajalt | Hüpertensioon, hüpotensioon |

| | | |
|--|-----------|--|
| | Teadmata | Perifeersed tursed |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Aeg-ajalt | Düspnoe, eritis ninaneelus |
| | Harv | Düsfoonia, bronhospasm, köha, kurguärritus, orofarüingeaalne valu, ebamugavustunne ninas |
| | Teadmata | Astma |
| Seedetrakti häired | Teadmata | Düsgeusia |
| Maksa ja sapiteede häired | Harv | Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Aeg-ajalt | Kontaktdermatiit, hüpertrihoos, naha hüperpigmentatsioon (periokulaarne) |
| | Harv | Urtikaaria, naha värvuse muutus, alopeetsia |
| | Teadmata | Lööve |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Harv | Valu jäsemes |
| Neerude ja kuseteede häired | Harv | Kromatuuria |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Harv | Janu, väsimus |

Lisaks on täheldatud kummagi toimeainega kõrvaltoimeid, mis võivad esineda ka Travoprost/Timolol STADA puhul:

Travoprost

| Organsüsteemi klass | MedDRA eelistermin |
|---|---|
| Immuunsüsteemi häired | Sesoonne allergia |
| Psühhiaatrilised häired | Ärevus, unetus |
| Silma kahjustused | Uveit, konjunktiivi folliikulid, silmaeritis, periorbitaalne ödeem, kihelevad silmalaud, ektoopium, katarakt, iridotsükliit, silmaherpes, silmapõletik, fotopsia, silmalaugude ekseem, halo nägemine, silma hüpesteesia, eeskambri pigmentatsioon, müdriaas, ripsme hüperpigmentatsioon, ripsmete tihenemine, nägemisvälja defekt |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | Vertiigo, tinnitus |
| Vaskulaarsed häired | Diastoolse vererõhu langus, süstoolse vererõhu tõus |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häire | Astma ägenemine, allergiline riniit, ninaverejooks, respiratoorne häire, ninakinnisus, ninakuivus |
| Seedetrakti häired | Taasaktiveerunud peptiline haavand, seedetrakti häire, kõhulahtisus, kõhukinnisus, suukuivus, alakõhu valu, iiveldus, oksendamine |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Naha eksofoliatsioon, ebanormaalne juukse struktuur, allergiline dermatiit, juuksevärvi muutus, madaroos, kihelus, ebanormaalne juuksekasv, erüteem |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Lihaste ja luustiku valu, aralgia |
| Neeru ja kuseteede häired | Düsuuria, uriinipidamatus |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia |
| Uuringud | Suurenenud prostatapetsiifilise antigeeni sisaldus |

Timolool

Nagu teisedki lokaalselt manustatavad oftalmilised ravimid, imendub ka timolool vereringesse. See võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis sarnanevad süsteemselt manustatavate beetablokaatoritega nähtutele. Loetletud kõrvaltoimete hulgas on ka reaktsioonid, mida on täheldatud oftalmiliste beetablokaatorite kasutamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus on pärast lokaalset silma

manustamist madalam kui süsteemse manustamise korral. Teavet, kuidas vähendada süsteemset imendumist, vt lõik 4.2.

| Organsüsteemi klass | MedDRA eelistermin |
|---|---|
| Immuunsüsteemi häired | Süsteemsed allergilised reaktsioonid, sh angioödeem, urtikaaria, lokaliseerunud ja generaliseerunud lööve, sügelus, anafülaksia |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Hüpoglükeemia |
| Psühhiaatrilised häired | Unetus, õudusunenäod, mälukaotus, hallutsinatsioon |
| Närvisüsteemi häired | Ajuisheemia, <i>myasthenia gravis</i> ’e sümptomite ja nähtude tugevnemine |
| Silma kahjustused | Silmaärrituse nähud ja sümptomid (nt põletus-, torkimistunne, sügelus, pisaravool, punetus), soonkesta irdumine pärast filtratsiooniprotseduuri (vt lõik 4.4), sarvkesta tundlikkuse vähenemine, diploopia. |
| Südame häired | Tursed, südame paispuudulikkus, atrioventrikulaarne blokaad, südameseiskus |
| Vaskulaarsed häired | Raynaud’ fenomen, käte ja jalgade külmus |
| Seedetrakti häired | Iiveldus, düspepsia, kõhulahtisus, suukuivus, kõhuvalu, oksendamine |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Psoriaasilaadne lööve või psoriaasi ägenemine |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Lihasvalu |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Seksuaalfunktsiooni häire, libiido langus |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia |

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lokaalne üleannustamine Travoprost/Timolol STADA’ga või selle seostamine toksilisusega ei ole tõenäoline.

Juhuslikul allaneelamisel võivad süsteemse beetablokaatori üleannustamise sümptomitena tekkida bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm ja südamepuudulikkus.

Travoprost/Timolol STADA üleannustamisel peab ravi olema sümptomaatiline ja toetav. Timolool on halvasti dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Oftalmoloogias kasutatavad ained, glaukoomivastased preparaadid ja miotikumid, ATC-kood: S01ED51.

Toimemehhanism

Travoprost/Timolol STADA sisaldab kahte toimeainet: travoprosti ja timoloolmaleaati. Ravimi need kaks komponenti alandavad silmasisest rõhku teineteist täiendavate toimemehhanismidega ja kombineeritud toime tähendab täiendavat silmasisese rõhu langust, võrreldes mõlema ravimi eraldi kasutamisega.

Travoprost on prostaglandiin F2 α analoog, täielik agonist, mis on kõrge selektiivsusega ja suure afiinsusega prostaglandiin FP retseptori suhtes ning langetab silmasisest rõhku, suurendades vesivedeliku väljavoolu trabekulaarvõrgustiku ja veeskleraalse kanalite kaudu. Inimesel hakkab silmasisene rõhk alanema ligikaudu 2 tundi pärast ravimi manustamist ja maksimaalne toime saavutatakse 12 tunni möödumisel. Silmasisese rõhu märkimisväärne alanemine enam kui 24 tunniks on saavutatav ühekordse annusega.

Timolool on mitteselektiivne adrenergilise süsteemi blokaator, millel ei ole sisemist sümpatomimeetilist toimet, otsest müokardi tegevust pärssivat ega membraane stabiliseerivat toimet. Inimesel läbi viidud tonograafia ja fluorofotomeetria uuringute tulemused viitavad sellele, et aine peamine toime on seotud vesivedeliku moodustumise vähendamisega ja vedeliku väljavoolu vähesesoodustamisega.

Sekundaarne farmakoloogia

Travoprost suurendas küülikutel märkimisväärselt nägemisnärvi pea verevoolu pärast ravimi 7-päevast paikset silma manustamist (1,4 mikrogrammi üks kord ööpäevas).

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilised toimed

12 kuud kestnud avatudnurga glaukoomiga või kõrgenenud silmasisese rõhuga patsientidel (algne keskmine silmasisene rõhk oli 25...27 mmHg) läbi viidud kontrollitud kliinilises uuringus leiti, et travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahus manustatuna üks kord ööpäevas hommikuti, alandab keskmist silmasisest rõhku 8...10 mmHg. Travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse keskmine silmasisest rõhku langetava toime samaväärsus, võrreldes latanoprost/timolool 50 mikrogrammi/5 mg/ml, leidis kinnitust iga külastuse igal ajahetkel.

3 kuu pikkuses kontrollitud kliinilises uuringus, mis viidi läbi avatudnurga glaukoomi või kõrgenenud silmasisese rõhuga patsientidel, kelle algne keskmine silmasisene rõhk oli 27...30 mmHg, leiti, et travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahus manustatuna üks kord ööpäevas hommikuti, alandab keskmist silmasisest rõhku 9...12 mmHg ja on kuni 2 mmHg parem, kui travoprost 40 mikrogrammi/ml, annustatuna üks kord ööpäevas õhtuti, ja 2...3 mmHg parem, kui timolool 5 mg/ml, annustatuna 2 korda ööpäevas. Uuringust selgus statistiliselt parem keskmise hommikuse silmasisese rõhu alandamine (kell 8.00, mis oli 24 tundi pärast travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse viimast annust), võrreldes travoprostiga, kõikidel visiitidel kogu uuringu jooksul.

Kahes kolmekuulises kontrollitud kliinilises uuringus avatudnurga glaukoomi või kõrgenenud silmasisese rõhuga patsientidel (algne keskmine silmasisene rõhk oli 23...26 mmHg) leiti, et travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse kasutamisel üks kord ööpäevas hommikuti oli silmasisese rõhu keskmine langus 7...9 mmHg. Keskmine silmasisese rõhu väärtuste vähenemine ei olnud halvem, kuigi oli arvuliselt väiksem, võrreldes väärtustega, mis saadi samaaegsel ravimisel travoprostiga annuses 40 mikrogrammi/ml üks kord ööpäevas õhtuti ja timolooliga 5 mg/ml üks kord ööpäevas hommikuti.

6-nädalases kontrollitud kliinilises uuringus avatudnurga glaukoomi või kõrgenenud silmasisese rõhuga patsientidel, kelle algne keskmine silmasisene rõhk oli 24...26 mmHg, oli travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse (säilitusaine polükvaternium-1) kasutamisel üks kord ööpäevas hommikuti silmasisese rõhu keskmine langus 8 mmHg ja seega samaväärne travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse (säilitusaine bensalkooniumkloriid) toimega.

Uuringutesse kaasamise kriteeriumid olid uuringutes läbivalt samad, erinev oli silmasisese rõhu kriteerium ja allumine eelnevale silmasisese rõhu ravile. Travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse kliiniline arendamine hõlmas nii eelneva ravita kui ka

ravi saanud patsiente. Ebapiisav allumine monoterapiale ei olnud uuringusse kaasamise kriteeriumiks.

Olemasolevate andmete põhjal võib oletada, et õhtune ravimi manustamine võib omada mõningaid eeliseid keskmise silmasisese rõhu langetamisel. Hommikust vs õhtust annustamist soovitades tuleb kaaluda patsiendile mugavamalt varianti ja raviskeemist kinnipidamise tõenäosust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Travoprost ja timolool imenduvad läbi sarvkesta. Travoprost on eelravim, mis sarvkestas estri hüdroliüüsi käigus muutub kiiresti aktiivseks vabaks happeks. Travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade PQ lahuse kasutamise järel üks kord ööpäevas tervetel inimestel (N=22) 5 päeva jooksul ei olnud travoprosti vaba hape enamiku uuritavate (94,4%) plasmaproovides kvantitatiivselt määratav ning üldiselt ei olnud üks tund pärast annustamist määratav. Mõõdetavad kontsentratsioonid (analüüsi kvantifitseerimise piir oli $\geq 0,01$ ng/ml) jäid vahemikku 0,01...0,03 ng/ml. Keskmise timolooli tasakaaluseisundi C_{max} oli 1,34 ng/ml ja travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse manustamist üks kord ööpäevas saabus T_{max} ligikaudu 0,69 tunni pärast.

Jaotumine

Travoprosti vaba hape on loomadel vesivedelikus mõõdetav paari esimese tunni jooksul ja inimese plasmas vaid ühe tunni jooksul pärast travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse manustamist silma. Timolool on inimese vesivedelikus määratav pärast timolooli silma manustamist ja plasmas on timolool määratav kuni 12 tundi pärast travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse silma tilgutamist .

Biotransformatsioon

Travoprosti ja aktiivse vaba happe peamine elimineerimine toimub metabolismi teel. Süsteemne metabolism toimib paralleelselt endogeense prostaglandiin $F2\alpha$ metabolismirajaga, mida iseloomustab 13...14 topeltsideme redutseerimine, 15-hüdroksüülrühma oksüdatsioon ja ahela ülemise osa β -oksüdatiivne lõhustamine.

Timolool metaboliseerub kahte teed pidi. Ühel juhul moodustub tiadiazoolringile etanoolamiini külghel ja teise lõpptulemus on morfoliinlammastiku etanoolne külghel ning teine sarnane karbonüülrühmaga lammastiku külge seotud külghel. Timolooli plasma $t_{1/2}$ on 4 tundi pärast travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse silma manustamist.

Eritumine

Travoprosti vaba hape ja tema metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu. Vähem kui 2% silma manustatud travoprosti annusest on uriinis vaba happe määratav. Timolool ja tema metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu. Ligikaudu 20% timolooli annusest eritub uriini muutumatul kujul, ülejäänud metaboliitidena.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ahvidel leiti, et travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse manustamine kaks korda ööpäevas põhjustab lauäärtevahelise pilu laienemist ja vikerkesta pigmentatsiooni suurenemist sarnaselt prostanoidide silma manustamise järgselt täheldatule.

Travoprost/timolool 40 mikrogrammi + 5 mg/ml silmatilkade lahus, mille säilitusaine on polükvaternium-1, põhjustas minimaalset toksilisust silma pinnal, võrreldes bensalkooniumkloriidi sisaldavate silmatilkadega, ja seda nii inimsilma sarvkesta rakukultuuris kui ka küüliku silmas paiksel manustamisel.

Travoprost

Travoprosti paiksel manustamisel ahvide paremasse silma kontsentratsioonides kuni 0,012% kaks korda ööpäevas ühe aasta vältel süsteemse toksilisuse nähte ei tekkinud.

Travoprosti süsteemsel kasutamisel esinevat võimalikku reproduktsioonitoksilisust on uuritud rottidel, hiirtel ja küülikutel. Tulemused on seotud aine agonistliku toimega FP retseptorile emakas, mille tõttu tekivad varased lootesurmad, implantatsioonijärgsed tiinuse katkemised ja toksilised toimed lootele. Travoprosti süsteemne manustamine tiinetele rottidele tiinuse organogeneesi faasis enam kui 200 korda kliinilisest annusest suuremas koguses põhjustas väärarendite esinemissageduse suurenemist. Tiinete rottide amnionivedelikus ja loote kudedes tuvastati pärast ³H-travoprosti manustamist vähesel määral radioaktiivset aktiivsust. Reproduktsiooni- ja arengu uuringutes on rottidel ja hiirtel (plasmakontsentratsioonidel vastavalt 180 pg/ml ja 30 pg/ml) tõestatud toime lootesurmade olulisele sagenemisele, kui ravimit manustati kliiniliselt kasutatavast annusest 1,2...6 korda suuremas annuses (kuni 25 pg/ml).

Timolool

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud timolooli kahjulikku toimet inimesele. Timolooliga läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes kirjeldati rottidel loote ossifikatsiooniprotsesside hilinemist, kuid seejuures puudusid häired sünnijärgses arengus (7000 korda suurema annuse juures kui kliiniliselt kasutatav annus), ja lootesorptsioonide sagenemist küülikutel (14 000 korda suurema annuse juures kui kliiniliselt kasutatav annus).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensalkooniumkloriid
Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat 40
Trometamool
Dinaatriumedetaat
Boorhape (E284)
Mannitool (E421)
Naatriumhüdrosiid (pH korrigeerimiseks)
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat
Visake pudel ära 4 nädalat pärast esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Enne avamist ei vaja see ravimpreparaat säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida pudel kotikeses, valguse eest kaitstult.

Pärast esmast avamist ei vaja see ravimpreparaat säilitamisel mingeid eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüpropüleenist 5 ml pudel, millel on värvitu LDPE otsik ja avamiskindla tihendiga valge läbipaistmatu HDPE/LDPE või HDPE kork. Iga pudel on eraldi kotikeses. Igas pudelis on 2,5 ml lahust.

Pakendi suurus: 1, 3 või 6 pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

950417

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.09.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2022