

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Travoprost/Timolol ELVIM, 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*.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab 5 mg makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat ja 0,15 mg bensalkooniumkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus

Selge värvitu vesilahus, mis praktiliselt ei sisalda tahkeid osakesi.

Osmolaalsus: 252...308 mOsmol/kg

pH: 5,5...7,0

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

Soovitatav annus täiskasvanutel (sh eakatel)

Annus on üks tilk Travoprost/Timolol ELVIM'it haige(te) silma(de) konjunktiviikotti üks kord ööpäevas, kas hommikul või õhtul. Ravimit peab iga päev manustama samal kellaajal.

Kui üks annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmise plaanilise annusega. Annus ei tohi olla suurem, kui üks tilk ravimit haige(te)sse silma(desse) ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Maksa- ja neerukahjustus

Maksa- ja neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud ühtegi uuringut travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahusega või timolool 5 mg/ml silmatilkadega.

Travoprosti toimet on uuritud kerge kuni raske maksakahjustusega ja kerge kuni raske neerukahjustusega

patsientidel (kreatiniini kliirens kõigest 14 ml/min). Annuse kohandamine nendel patsientidel ei ole vajalik.

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Okulaarne.

Patsient peab enne esmakordset kasutamist kotikese rebima. Et vältida tilguti otsa ja lahuse saastumist, tuleb hoolikalt jälgida, et tilguti ots ei puudutaks silmalaugusid, silmaümbrust või teisi pindu.

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

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

Kui mõni teine glaukoomivastane ravim asendatakse Travoprost/Timolol ELVIM'iga, tuleb teise ravimi kasutamine lõpetada ja järgmisel päeval alustada ravi Travoprost/Timolol ELVIM'iga.

Patsientidele peab ütlema, et nad eemaldaksid pehmed kontaktläätsed enne Travoprost/Timolol ELVIM'i tilgutamist ja 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 südamestimulaatorita. Väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.
- Raske allergiline riniit ja sarvkesta düstroofiad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Süsteemsed toimed

Sarnaselt teiste lokaalselt manustatavate oftalmoloogiliste ravimitega imenduvad ka travoprost ja timolool süsteemselt. Beeta-adrenergilise komponendi timolooli tõttu võivad tekkida sama tüüpi kardiovaskulaarsed, pulmonaalsed ja muud kõrvaltoimed, mida võib täheldada ka süsteemselt manustatavate beeta-adrenoblokaatorite puhul. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast lokaalset silma manustamist on madalam kui süsteemse manustamise korral. Teavet süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Südame häired

Südame-veresoonkonna haigustega (nt südame isheemiatõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja hüpotensiooniga patsientidel, tuleb ravi beetablokaatoritega kriitiliselt hinnata ning kaaluda ravi teiste toimeainetega. Südame-veresoonkonna haigustega patsiente tuleb jälgida haiguse

süvenemise ja kõrvaltoimete suhtes.

Esimese astme AV-blokaadiga patsientidele tohib beetablokaatoreid manustada vaid ettevaatusega, kuna need avaldavad negatiivset mõju ülejuhtejale.

Vaskulaarsed häired

Raskete perifeersete vereringehaigustega/häiretega (st Raynaud' tõve või Raynaud' sündroomi rasked vormid) patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Respiratoorsed häired

Astmaga patsientidel on pärast mõne oftalmilise beetablokaatori manustamist esinenud respiratoorseid reaktsioone, sh surm bronhospasmi tagajärjel.

Travoprost/Timolol ELVIM'it tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on kerge/mõõdukas krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK), ja üksnes juhul, kui ravist saadav võimalik kasu ületab võimalikud riskid.

Hüpoglükeemia/diabeet

Beetablokaatoreid tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on kalduvus spontaansele hüpoglükeemiale, või labiilse diabeediga patsientidele, sest beetablokaatorid võivad varjata ägeda hüpoglükeemia sümptomeid.

Lihasnõrkus

Beetablokaatorite kasutamisel on teatatud lihasnõrkuse süvenemisest koos teatud müasteeniliste sümptomitega (nt diploopia, ptoos ja üldine nõrkus).

Sarvkesta haigused

Oftalmilised beetablokaatorid võivad tekitada silmade kuivust. Sarvkesta haigusega patsientidele tuleb ravimit manustada ettevaatusega.

Soonkesta irdumine

Soonkesta irdumisest on teatatud seoses vesivedeliku supressioonraviga (nt timolool, atsetasoolamiid) pärast filtratsiooniprotseduuri.

Teised beetablokaatorid

Kui timolooli manustatakse patsiendile, kes juba saab süsteemset ravi beetablokaatoriga, võib mõju silmasisesele rõhule või süsteemse beetablokaatori toime olla tugevam. Nende patsientide ravivastust tuleb hoolikalt jälgida. Kahe lokaalse beetablokaatori samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Anesteesia kirurgiliste operatsioonide ajal

Oftalmilised beetablokaatorid võivad blokeerida süsteemsete beetaagonistide, nt adrenaliini toimet. Kui patsient saab timolooli, tuleb anestezioloogil sellest teavitada.

Hüpertüreoidism

Beetablokaatorid võivad varjata hüpertüreoidismi sümptomeid.

Kokkupuude nahaga

Prostaglandiinid ja prostaglandiini analoogid on bioloogiliselt aktiivsed ained, mis võivad imenduda läbi naha. Rasedad või rasestuda soovivad naised peavad rakendama vajalikke ettevaatusabinõusid, et vältida otsest kontakti pudeli sisuga. Juhul kui märkimisväärne osa pudeli sisust puutub kokku nahaga (mis on küll ebatõenäoline), tuleb kokkupuutunud nahk kohe hoolikalt puhastada.

Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite manustamisel võivad patsiendid, kellel on anamneesis atopia või raske anafülaktiline reaktsioon erinevatele allergeenidele, reageerida nende allergeenidega korduvale kokkupuutele tugevamini ja mitte reageerida anafülaksia 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 (pigmentdgraanulid) arvu melanotsüütides. Enne ravi määramist peab patsiente teavitama võimalikust silmavärvi püsivast muutusest. Ühepoolne ravi võib põhjustada püsivat heterokroomiat. Pikaajaline mõju melanotsüütidele ja sellest lähtuvad tagajärjed ei ole praegu teada. Iirise värvuse muutumine toimub aeglaselt ja võib kuude kuni aastate jooksul märkamatuks jääda. Silma värvi muutust on eelkõige täheldatud segavärviliste, näiteks sinakaspruunide, hallikaspruunide, kollakaspruunide ja rohekaspruunide iiristega patsientidel, kuid seda on täheldatud ka pruunide silmadega patsientidel. Tavaliselt levib kahjustatud silma pupilli ümber olev pruun pigmentatsioon kontsentriselt perifeeria suunas, kuid pruunimaks võib muutuda ka kogu iiris või osa sellest. Täiendavat pruuni pigmendi hulga suurenemist iirises ei ole pärast ravi katkestamist täheldatud.

Kontrolliga kliinilistes uuringutes on travoprosti kasutamisega seoses kirjeldatud silmaümbruse ja/või laugude naha tumenemist.

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

Travoprost võib põhjustada järk-järgulisi muutusi ravitud silma(de) ripsmetes. Neid muutusi leiti ligikaudu pooltel kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel ja siia hulka kuuluvad: ripsmete pikenedamine, paksenedamine, pigmenteerumine ja/või ripsmete arvu suurenemine. Ripsmetega toimuvate muutuste mehhanism ja sellega kaasnevad pikaajalised tagajärjed ei ole veel teada.

Ahvidel läbi viidud uuringutes on travoprost põhjustanud lauäärtevahelise pilu kerget suurenemist. Seda toimet kliinilistes uuringutes siiski ei esinenud ja seda peetakse liigispetsiifiliseks.

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, pseudofaakilise avatudnurga glaukoomi ja pigment- või pseudoeksfoliativse glaukoomi puhul.

Prostaglandiin F_{2α} analoogide kasutamisel on teatatud maakula tursesest. Travoprost/Timolol ELVIM'i kasutamisega soovitatakse olla ettevaatlik afaakilistel patsientidel, pseudofaakilistel patsientidel, kellel on läätse tagakapsli rebend või eeskambri läätse või patsientidel, kellel on kõrge risk kollatähni turses tekkeks.

Patsientidel, kellel teadaolevalt esineb risk iriidi/uveidi tekkeks, samuti aktiivse intraokulaarse põletikuga patsientidel, tuleb Travoprost/Timolol ELVIM'it kasutada ettevaatusega.

Abiained

Travoprost/Timolol ELVIM sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat. Võib tekitada nahareaktsioone.

Travoprost/Timolol ELVIM sisaldab bensalkooniumkloriidi .

On teatatud bensalkooniumkloriidi poolt põhjustatud silma ärritusest, kuivsilmsuse sümptomitest ning et see võib mõjutada pisarakilet ja sarvkesta pealispinda. Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega kuivsilmsusega patsientidel ja sarvkesta võimaliku kahjustuse korral. Pikaajalisel kasutamisel tuleb patsiente jälgida.

Bensalkooniumkloriid, mida tavaliselt kasutatakse silmatilkades säilitusainena, on põhjustanud punkt-keratopaatiat ja/või toksilist ultseratiivset keratopaatiat. Pikaajalisel kasutamisel tuleb patsiente jälgida.

Kontaktläätsed

Bensalkooniumkloriid võib absorbeeruda pehmetesse kontaktläätsedesse ja muuta nende värvust. Eemaldage kontaktläätsed enne Travaprost/Timolol ELVIM manustamist ja pange tagasi 15 minutit pärast manustamist (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Travoprosti ega timolooliga ei ole spetsiifilisi koostoimeuuringuid läbi viidud.

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 bradükardiana.

Klonidiini kiirest ärajätmisest tingitud vererõhu tõus võib beetablokaatorite kasutamisel võimenduda.

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. Beetablokaatorid võivad varjata hüpoglükeemia nähtusid ja sümptomeid (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Fertiilses eas/rasestumisvõimelised naised ei tohi Travaprost/Timolol ELVIM'it kasutada, välja arvatud 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 eraldi toimeainete 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 üsasise kasvupeetuse risk. Lisaks on vastsündinutel täheldatud beetablokaadi sümptomeid (nt bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui emale on manustatud beetablokaatoreid kuni sünnitamiseni. Kui Travaprost/Timolol ELVIM'it manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastsündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida.

Travoprost/Timolol ELVIM'it ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Teavet süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Imetamine

Ei ole teada, kas travoprost eritub silmatilkadest inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud travoprosti ja selle metaboliitide eritumist piima. Timolool eritub rinnapiima ning võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid rinnaga toidetaval imikul. Siiski ei ole tõenäoline, et silmatilkades sisalduva timolooli kogus oleks piisav, et rinnapiima sattununa võiks põhjustada imikul beetablokaadi kliinilisi sümptomeid. Teavet süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Imetavatel emadel ei ole soovitatav Travoprost/Timolol ELVIM[®] it kasutada.

Fertiilsus

Andmed travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse mõju kohta inimese viljakusele puuduvad. Loomkatsed ei ole näidanud travoprosti mõju viljakusele annustes, mis ületavad 75-kordselt inimese maksimaalse soovitatava okulaarse annuse, samas kui timoloolil ei täheldatud selle annuse taseme juures mingit olulist mõju.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Travoprost/Timolol ELVIM mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

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

Travoprost/Timolol ELVIM võib põhjustada ka hallutsinatsioone, pearinglust, närvilisust ja/või väsimust (vt lõik 4.8), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Patsientidele tuleb nende sümptomite esinemisel soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili 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 kokkuvõte tabelis

Allpool toodud tabelis on esitatud kõrvaltoimed, mida täheldati kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt. Need on liigitatud vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele järgmise konventsiooni alusel: 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 $\leq 1/1000$), väga harv ($\leq 1/10\,000$) 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	hallutsinatsioonid ⁺ , depressioon
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	pearinglus, peavalu
	Teadmata	tserebrovaskulaarne atakk, minestus, paresteesiad
Silma kahjustused	Väga sage	silma hüperemia

	Sage	punktkeratiit, silmavalu, nägemishäire, nägemise hägustumine, silmade kuivus, silmade kihelus, ebamugavustunne silmas, silmaärritus
	Aeg-ajalt	keratiit, iriit, konjunktiviit, eeskambripõletik, blefariit, fotofoobia, nägemisteravuse vähenemine, astenopia, silmaturse, suurenenud pisaravool, silmalau punetus, ripsmete kasvamine, silma allergia, konjunktiviiturse, silmalaugude turse
	Harv	sarvkesta erosioon, meibomianiit, konjunktiviit hemorraagia, silmalau nurkade haavandumine, trihhiaas, distihhiaas
	Teadmata	maakula turse, silmalau allavaje, silmalau vao süvenemine, iirise hüperpigmentatsioon, sarvkesta häired
Südame häired	Aeg-ajalt	bradükardia
	Harv	arütmia, ebaregulaarne südamerütm
	Teadmata	südamepuudulikkus, tahhükardia, valu rinnus, palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	hüpertensioon, hüpotensioon
	Teadmata	perifeersed tursed
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	düspnoe, eritis ninaneelus
	Harv	düsfoonia, bronhospasm, köha, kurguärritus, orofarüingealne valu, ebamugavustunne ninas
	Teadmata	astma
Seedetrakti häired	Teadmata	düsgeusia
Maksa ja sapiteede häired	Harv	alaniiniaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaati aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	kontaktdermatiit, hüpertrihhoos, (periokulaarne) naha hüperpigmentatsioon
	Harv	urtikaaria, naha värvuse muutus, alopeetsia
	Teadmata	lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv	valu jäsemetes
Neerude ja kuseteede häired	Harv	kromatuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Harv	janu, väsimus

+ timolooli kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed.

Lisaks on täheldatud kummagi toimeainega kõrvaltoimeid, mis võivad tekkida ka Travoprost/Timolol ELVIM'i kasutamisel:

Travoprost

Organsüsteemi klass	MedDRA eelisternim
Immuunsüsteemi häired	sesoonne allergia
Psühhiaatrilised häired	ärevus, unetus

Silma kahjustused	uveiit, konjunktiivi folliikulid, silmaeritis, periorbitaalne ödeem, silmalau kihelus, ektroopium, 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 häired	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 ekfoliatsioon, ebanormaalne juukse struktuur, allergiline dermatiit, juuksevärvi muutus, madaroos, kihelus, ebanormaalne juuksekasv, erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	lihaste ja luustiku valu, artralgia
Neerude ja kuseteede häired	düsuuria, uriinipidamatus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia
Uuringud	prostataepetsiifilise antigeeni sisalduse tõus

Timolool

Nagu teisedki lokaalselt manustatavad oftalmilised ravimpreparaadid, imendub ka timolool vereringesse. See võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis on sarnased nendele, mida on täheldatud süsteemselt manustatavate beetablokaatoritega. Loetletud kõrvaltoimete hulgas on ka reaktsioonid, mida on täheldatud oftalmiliste beetablokaatorite raviklassi kasutamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus on pärast lokaalset silma manustamist madalam kui süsteemse manustamise korral. Teavet süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin
Immuunsüsteemi häired	süsteemsed allergilised reaktsioonid, sh angioödeem, urtikaaria, lokaliseerunud ja generaliseerunud lööve, kihelus, anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüpoglükeemia
Psühhiaatrilised häired	hallutsinatsioonid, unetus, hirmuunenäod, mälukaotus
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	ödeem, südame paispuudulikkus, atrioventrikulaarne blokaad, südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Raynaud' fenomen, külmad käed ja jalad
Seedetrakti häired	iiveldus, düspepsia, kõhulahtisus, suukuivus, kõhuvalu, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	psoriaasilaadne lööve või psoriaasi ägenemine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	müalgia

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 müügiloa 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 ELVIM'iga või selle seos toksilisusega ei ole tõenäoline.

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

Travoprost/Timolol ELVIM'i üleannustamisel peab ravi olema sümptomaatiline ja toetav. Timolool on halvasti dialüüsiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, glaukoomivastased preparaadid ja miotikumid, beeta-blokaatorid, ATC-kood: S01E D51.

Toimemehhanism

Travoprost/Timolol ELVIM sisaldab kahte toimeainet: travoprosti ja timoolmaleaati. Need ravimi kaks komponenti alandavad silmasisest rõhku teineteist täiendavate toimemehhanismidega ja kombineeritud toime tähendab täiendavat silmasisese rõhu langust, võrreldes mõlema aine eraldi kasutamisega.

Travoprost on prostaglandiin F_{2α} analoog, täielik agonist, mis on kõrge selektiivsusega ja suure afiinsusega prostaglandiin FP retseptori suhtes ning langetab silmasisest rõhku, suurendades vesivedeliku väljavoolu trabekulaarvõrgustiku ja uveoskleraalse 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 sümptomimeetilist toimet, otsest müokardi tegevust alla suruvat 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 kerge soodustamisega.

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 kõrgeenenud 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 keskmise silmasisest rõhku langetava toime samaväärsus, võrreldes latanoprost/timolool 50 mikrogrammi/5 mg/ml, leidis kinnitust iga külastuse igal ajahetkel.

3 kuud kestnud kontrollitud kliinilises uuringus, mis viidi läbi avatudnurga glaukoomi või kõrgeenenud 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. See oli kuni 2 mmHg võrra parem kui travoprost 40 mikrogrammi/ml annustatuna üks kord ööpäevas õhtuti ja 2...3 mmHg võrra parem kui timolool 5 mg/ml annustatuna 2 korda ööpäevas. Uuringust selgus statistiliselt parem keskmise silmasisese rõhu alandamine hommikul (kell 8:00 hommikul, mis oli 24 tundi pärast travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse viimast annust), võrreldes travoprostiga kõikidel visiitidel kogu uuringu jooksul.

Kahes kolm kuud kestnud kontrollitud kliinilises uuringus avatudnurga glaukoomi või kõrgeenenud 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 on 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 kõrgeenenud 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 lahusega (säilitusaine bensalkooniumkloriid).

Uuringutesse kaasamise kriteeriumid olid uuringutes läbivalt samad, ent 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 katsealustel (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. Keskmine timolooli tasakaaluseisundi C_{max} oli 1,34 ng/ml ja travoprosti/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse manustamisel 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 toimub paralleelselt endogeense prostaglandiin F_{2α} metabolismirajaga, mida iseloomustab 13...14-kaksiksideme redutseerimine, 15-hüdroksüülrühma oksüdatsioon ja ahela ülemise osa β-oksüdatiivne lõhustamine.

Timolool metaboliseerub kahte teed pidi. Ühel juhul moodustub tiadiasoolringile etanoolamiini külghel ja teise lõpptulemus on morfoliinlammastiku etanoolne külghel ning teine sarnane karbonüülrühmaga lammastiku külge seotud külghel. Travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse silma manustamise järgselt on timolooli plasma t_{1/2} 4 tundi.

Eritumine

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ahvidel täheldati, et travoprost/timolool 40 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilkade lahuse manustamine kaks korda ööpäevas põhjustab lauäärtevahelise pilu laienemist ja iirise pigmentatsiooni suurenemist, nagu on täheldatud ka pärast prostanoidide silma manustamist.

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

Travoprost

Travoprosti lokaalsel 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 embrüosurmud, implantatsioonijärgsed katkemised ja toksilised toimed lootele.

Travoprosti süsteemne manustamine tiinetele rottidele tiinuse organogeneesi faasis enam kui 200 korda kliinilisest annusest suuremas koguses põhjustas vääraarengute esinemissageduse suurenemist. Tiinete rottide amnionivedelikus ja loote kudedes tuvastati pärast ³H-travoprosti manustamist vähesel määral radioaktiivset aktiivsust. Paljunemisvõime ja arengu uuringutes on rottidel ja hiirtel (plasmakontsentratsioonidel vastavalt 180 pg/ml ja 30 pg/ml) näidatud toimet 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 läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes kirjeldati rottidel loote luustumisprotsesside 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
Trometamool
Dinaatriumedetaat
Boorhape (E 284)
Mannitool (E421)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi või puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat
28 päeva pärast esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Pärast avamist ei vaja see ravimpreparaat säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml polüpropüleenist pudel, millel on madala tihedusega polüetüleenist otsik ja valge kõrge tihedusega polüetüleenist turvakinnitusena kork. Pudel on kotikeses.
Pudel sisaldab 2,5 ml lahust.

Karp sisaldab 1 pudelit, milles on 2,5 ml silmatilkade lahust.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SIA ELVIM
Kurzemes pr. 3G
Rīga, LV-1067
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER

1066922

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.06.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2022