

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DuoTrav 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 40 mikrogramů travoprostum a 5 mg timololum (jako timololi maleas)

Pomocné látky: Jeden ml roztoku obsahuje polykvadium-chlorid (POLYQUAD) 10 mikrogramů, propylenglykol 5 mg, hydrogencinomakrolol 40 1 mg (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky).

Čirý bezbarvý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Pokles nitroočního tlaku (NOT) u dospělých pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, kteří nedostatečně reagují na lokální betablokátory nebo analogy prostaglandinu (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití u dospělých, včetně starší populace

Dávku tvoří jedna kapka přípravku DuoTrav do spojivkového vaku postiženého oka (postižených očí) jednou denně ráno nebo večer. Dávku je třeba aplikovat každý den ve stejnou dobu.

Při vynechání dávky by léčba měla pokračovat další dávkou podle plánu. Dávka by neměla přesáhnout jednu kapku do postiženého oka (očí) denně.

Zvláštní skupiny populace

Poškození jater a ledvin

S přípravky DuoTrav a timolol 5 mg/ml oční kapky nebyly provedeny žádné studie na pacientech se zhoršenou funkcí jater nebo ledvin.

Travoprost byl zkoušen na pacientech s mírným až závažným zhoršením funkce jater a na pacientech s mírným až závažným zhoršením funkce ledvin (clearancí kreatininu až pouhých 14 ml/min). U těchto pacientů nebylo nutné upravovat dávku. U pacientů se zhoršenou funkcí jater nebo ledvin je nepravděpodobné, že bude nutné upravovat dávku přípravku DuoTrav (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku DuoTrav u dětí a dospívajících ve věku nižším než 18 let nebyla stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici.

Způsob podání

Pro oční podání.

Pacient by měl sejmut ochranný přebal až těsně před prvním použitím. Aby se zabránilo kontaminaci hrotu kapátka a roztoku, je třeba dbát na to, aby se hrot kapátka lahvičky nedotkl víčka, okolních tkání nebo jiných povrchů.

Po podání se doporučuje nasolakrimální okluze nebo lehké zavření víčka. To může zmírnit systémovou absorpci léčivého přípravku po podání do oka a vede ke snížení systémových nežádoucích účinků.

Používá-li se více než jeden lokální oční přípravek, je třeba léčivé přípravky aplikovat s odstupem nejméně 5 minut (viz bod 4.5).

Nahrazuje-li se jiný oční přípravek proti glaukomu přípravkem DuoTrav, měla by se léčba jiným přípravkem přerušit a léčba přípravkem DuoTrav zahájit následující den.

Pacienti musí být poučeni, aby si před aplikací přípravku DuoTrav vyjmuli měkké kontaktní čočky a vyčkali po nakapání přípravku 15 minut, než si čočky opět nasadí.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Bronchiální astma, bronchiální astma v anamnéze nebo závažné chronické obstrukční onemocnění plic.

Sinová bradykardie, atrio-ventrikulární blok druhého až třetího stupně, zjevné srdeční selhání nebo kardiogenní šok.

Těžká alergická rýma nebo bronchiální hyperreaktivita, dystrofie rohovky, hypersenzitivita na jiné betablokátory.

### **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

#### Systémové účinky

Stejně jako jiné lokálně podávané oční léčivé přípravky se i travoprost a timolol absorbují systémově. Vzhledem k beta adrenergní léčivé látce timololu se mohou objevit kardiovaskulární a plicní nežádoucí reakce jako u léčivých přípravků sesystémovými beta adrenergními blokátory. Srdeční selhání by se mělo před zahájením léčby timololem odpovídajícím způsobem prověřit. Pacienti s anamnézou závažného srdečního onemocnění by měli být monitorováni na známky srdečního selhání a měly by se zkontrolovat hodnoty jejich pulsu. Po podání timolol-maleátu byly pozorovány reakce srdce a dýchacího ústrojí včetně astmatu a vzácně i úmrtí související se srdečním selháním. Léčivé přípravky s beta adrenergní blokátory by se měly podávat opatrně u pacientů se sklonem ke spontánní hypoglykémii nebo pacientům-diabetikům (zejména pacientům s labilním diabetem), protože léčivé přípravky s beta adrenergní blokátory mohou maskovat známky a příznaky akutní hypoglykémie. Mohou také maskovat známky hypertyreózy a vést ke zhoršení Prinzmetalovy anginy, závažných periferních i centrálních poruch krevního oběhu a hypotenze.

Prostaglandiny a analogy prostaglandinů jsou biologicky aktivní látky, které mohou být absorbovány kůží. Těhotné ženy nebo ženy, které se pokouší otěhotnět, by měly být náležitě opatrné, aby se vyhnuly přímému působení obsahu lahvičky na kůži. Pokud dojde ke kontaktu s větším množstvím obsahu lahvičky, důkladně omyjte okamžitě zasažené místo.

#### Anafylaktické reakce

Při užívání léčivých přípravků s beta-adrenergními blokátory může u pacientů s anamnézou atopie nebo závažné anafylaktické reakce na řadu alergenů dojít k tomu, že nebudou reagovat na obvyklé dávky adrenalinu, používané k léčbě anafylaktických reakcí.

#### Souběžná léčba

Může docházet k interakcím timololu s jinými léčivými přípravky (viz bod 4.5).

Účinek na nitrooční tlak nebo známé účinky systémových betablokátorů se mohou zesílit, je-li DuoTrav podán pacientům, kteří již jsou léčeni léčivým přípravkem s orálním betablokátořem.

Užívání dvou místních léčivých přípravků s beta-adrenergními blokátory nebo dvou lokálně podávaných prostaglandinů se nedoporučuje.

#### Účinky na oči

Travoprost může postupně měnit barvu oka zvyšováním počtu melanosomů (pigmentových granulí) v melanocytech. Před zahájením léčby musí být pacient informován o možnosti trvalé změny barvy oka. Jednostranná léčba může mít za následek trvalou heterochromii. Dlouhodobé účinky na melanocyty a jejich veškeré účinky nejsou momentálně známy. Ke změně barvy duhovky dochází pomalu a po celé měsíce nebo roky nemusí být patrná. Změna barvy oka byla převážně pozorována u pacientů s duhovkou zbarvenou vícebarevně, např. modrohnědě, šedohnědě, žlutohnědě a zelenohnědě, objevila se však i u pacientů s hnědýma očima. V typickém případě se hnědá pigmentace kolem zornice rozšiřuje u postiženého oka směrem k periferii, celá duhovka nebo její části však mohou získat nahnědřejší nádech. Po ukončení léčby nebyl pozorován již žádný vzestup hnědého pigmentu duhovky.

V kontrolovaných klinických studiích bylo v souvislosti s užíváním travoprostu pozorováno periorbitální ztmavnutí a/nebo ztmavnutí kůže víček.

Travoprost může postupně měnit oční řasy léčeného oka (očí). Tyto změny byly zaznamenány u zhruba poloviny pacientů účastnících se klinického zkoušení a zahrnují: prodloužení, zesílení, zvýšení pigmentace a/nebo počtu řas. Mechanismus změn očních řas a jejich dlouhodobé důsledky nejsou momentálně známy.

Ve studiích na opicích bylo prokázáno, že travoprost vyvolává mírné zvětšení oční štěrbin. Tento účinek však nebyl v klinických studiích pozorován a považuje se za druhově specifický.

S použitím přípravku DuoTrav při zánětlivých očních stavech nejsou žádné zkušenosti, stejně jako ani u neovaskulárního glaukomu, glaukomu s uzavřeným či zúženým úhlem nebo vrozeného glaukomu. Pouze omezené jsou zkušenosti při onemocnění oka vyvolaného štítnou žlázou, u glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového nebo pseudoexfoliativního glaukomu.

Při používání přípravku DuoTrav u afakických pacientů, pseudofakických pacientů s trhlinou v zadním pouzdru čočky nebo čočkách přední komory, nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém je třeba postupovat s opatrností.

U pacientů, u nichž je známo, že disponují rizikovými faktory pro iritidu či uveitidu, se může DuoTrav používat pouze s opatrností.

#### Pomocné látky

DuoTrav obsahuje propylenglykol, který může vyvolávat podráždění kůže.

DuoTrav obsahuje hydrogenricinomakrogol 40, který může vyvolávat kožní reakce.

Pacienti musí být poučeni, že mají před aplikací přípravku DuoTrav čočky vyjmout a vyčkat 15 minut, než si čočky opět nasadí.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Jsou-li oční kapky s timololem podávány souběžně s orálně podávanými blokátory vápníkových kanálů, guanethidinem nebo léčivé přípravky s betablokátořy, antiarytmiky, srdečními glykosidy nebo parasimpatomimetiky, může teoreticky dojít k aditivním účinkům vyvolávajícím hypotenzi a/nebo výraznou bradykardii.

Při užívání betablokátorů se může zesílit hypertenzní reakce na náhlé přerušování léčby klonidinem.

Léčivé přípravky s betablokátry mohou zvyšovat hypoglykemický účinek antidiabetik. Betablokátry mohou maskovat známky a příznaky hypoglykémie (viz bod 4.4).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

DuoTrav nesmějí používat ženy, které mohou otěhotnět, pokud nejsou přijata odpovídající antikoncepční opatření (viz bod 5.3).

##### Těhotenství

Travoprost má škodlivé účinky na těhotné ženy a/nebo na plod či novorozené dítě.

O používání travoprostu v očních kapkách u těhotných žen neexistují odpovídající údaje. Studie travoprostu na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Dobře kontrolované epidemiologické studie systémového používání betablokátorů neudávají žádné malformační účinky, u plodů nebo novorozenců však byly pozorovány určité farmakologické účinky jako bradykardie. Data získaná na omezeném počtu těhotenství neudávají žádné nežádoucí účinky timololu v očních kapkách na zdravotní stav plodu či novorozence, ale v jednom případě byly u plodu ženy, léčené očními kapkami s timololem, zaznamenány bradykardie a arytmie. Dosud nejsou k dispozici jiná relevantní epidemiologická data. Přípravek DuoTrav by se neměl v těhotenství používat, není-li to jednoznačně nezbytné.

##### Kojení

Není známo, zda se travoprost z očních kapek vylučuje do mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování travoprostu a jeho metabolitů do mateřského mléka. Timolol se do mateřského mléka vylučuje. V terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je však vypočítaná dávka timololu pro dítě příliš nízká, než aby mohla vyvolat klinickou betablokádu. Užívání přípravku DuoTrav kojícími ženami se nedoporučuje.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádná data o vlivu přípravku DuoTrav na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech neukázaly žádný vliv travoprostu nebo timololu na plodnost při dávkách 250krát vyšších než maximální doporučená lidská oční dávka.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Stejně jako u jiných očních kapek může ovlivnit schopnost řízení nebo obsluhy strojů dočasně zastřené vidění nebo jiné poruchy vidění. Pokud se po napaní přípravku objeví zastřené vidění, musí pacient vyčkat, dokud se vidění neprojasní, a teprve potom může řídit nebo pracovat se stroji.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

V klinických studiích, jichž se zúčastnilo celkem 938 pacientů, se podával DuoTrav (s konzervační látkou benzalkonium-chlorid) jednou denně. Nejčastěji hlášenou nežádoucí reakcí, spojenou s léčbou, byla oční hyperémie (15,0%). Téměř všichni pacienti (96%), u nichž došlo k oční hyperémii, v důsledku této reakce léčbu nepřerušili.

Následující nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže byly pozorovány při klinických studiích nebo ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Jsou uspořádány podle třídy orgánových systémů a jsou rozděleny podle následující klasifikace: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $\leq 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $\leq 1/1000$ ) velmi vzácné ( $\leq 1/10\,000$ , nebo není známo (podle dostupných údajů nelze odhadnout). V rámci každé této skupiny četnosti jsou nežádoucí reakce uvedeny s klesající závažností.

DuoTrav (konzervační látka: benzalkonium-chlorid)

| Třídy orgánových systémů                             | Frekvence            | Nežádoucí reakce  |
|--|----------------------|---|
| Psychiatrické poruchy                                | Časté                | nervozita.  |
|  | Není známo           | deprese.  |
| Poruchy nervového systému                            | Časté                | závratě, bolest hlavy.  |
|  | Není známo           | cerebrovaskulární příhoda, synkopa, parestézie.   |
| Poruchy oka  | Velmi časté          | oční diskomfort, oční hyperémie.  |
|  | Časté                | tečkovitá keratitida, zánět v přední komoře, bolest oka, fotofobie, otok oka, krvácení spojivek, snížení vizuální ostrosti, vizuální porucha, zastřené vidění, suché oko, svědění oka, konjunktivitida, zvýšené slzení, erytém očního víčka, blefaritida, astenopie, růst očních řas. |
|  | Méně časté           | eroze rohovky, keratitida, alergie oka, otok spojivek, otok očního víčka.   |
|  | Vzácné<br>Není známo | iritida.<br>makulární edém, ptóza očního víčka, poškození rohovky.  |
| Srdeční poruchy                                      | Časté                | nepravidelná srdeční frekvence, snížení srdeční frekvence.  |
|  | Méně časté           | arytmie.  |
|  | Není známo           | srdeční selhání, tachykardie.   |
| Cévní poruchy  | Časté                | zvýšení krevního tlaku, snížení krevního tlaku.   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           | Časté                | bronchospasmus.   |
|  | Méně časté           | dyspnoe, kašel, bolest v orofaryngeální oblasti, podráždění hrdla, nazální diskomfort, zatékání hlenu z nosní dutiny do hltanu.   |
|  | Není známo           | astma.  |
| Poruchy jater a žlučových cest                       | Méně časté           | zvýšení alanin-aminotransferázy, zvýšení aspartát-aminotransferázy.   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                         | Časté                | kopřivka, hyperpigmentace kůže (v okolí očí).   |
|  | Méně časté           | kontaktní dermatitida .   |
|  | Vzácné               | alopecie.   |
|  | Není známo           | vyrážka .   |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň: | Časté                | bolest končetin.  |
| Poruchy ledvin a močových cest                       | Méně časté           | chromaturie.  |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            | Méně časté           | žízeň.  |
|  | Není známo           | bolest na hrudi.  |

Ve 3 klinických studiích provedených v rámci vývoje přípravku DuoTrav (s konzervační látkou polykvadium-chlorid) bylo působení látky vystaveno 372 pacientů/subjektů maximálně po 12 měsících. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s léčbou přípravkem DuoTrav (s konzervační látkou polykvadium-chlorid) byla hyperémie oka (11,8 %) spojené s oční hyperémií nebo hyperémií spojivky. U většiny pacientů (91 %), kteří trpěli překrvením oka, nebyla v důsledku této reakce terapie zastavena.

Následující nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže byly pozorovány při klinických studiích.

DuoTrav (konzervační látka: polykvadium-chlorid)

| Třídy orgánových systémů   | Frekvence  | Nežádoucí reakce |
|----------------------------|------------|------------------|
| Poruchy imunitního systému | Méně časté | hypersenzitivita |

|   |            |   |
|---|------------|---|
| Poruchy nervového systému                 | Méně časté | bolesti hlavy   |
| Poruchy oka                               | Časté      | bolest oka, oční diskomfort, suché oko, svědění oka, oční hyperemie   |
|   | Méně časté | tečkovitá keratitida, iritida, fotofobie, rozmazané vidění, konjunktivitida, meibomianitida, krusty na okraji víčka, astenopie, zvýšená tvorba slz, růst očních řas |
| Srdeční poruchy                           | Méně časté | bradykardie   |
| Cévní poruchy                             | Méně časté | hypotenze   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň              | Méně časté | změna barvy kůže, abnormální růst vlasů   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Méně časté | únava   |
| Vyšetření                                 | Méně časté | srdeční frekvence snižená   |

Další nežádoucí reakce se vyskytly u jedné z léčivých látek přípravku a mohou se vyskytnout také u přípravku DuoTrav :

*Travoprost:*

*Poruchy oka:* uveitida, poruchy spojivky, spojivkové folikuly, hyperpigmentace duhovky

*Poruchy kůže a podkožní tkáň:* olupování kůže

*Timolol:*

*Poruchy metabolismu a výživy:* hypoglykémie

*Poruchy nervového systému:* ischemie mozku, myasthenia gravis

*Poruchy oka:* diplopie

*Srdeční poruchy:* srdeční zástava, atrioventrikulární blokáda, palpitace

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:* respirační selhání, ucpaný nos

*Gastrointestinální poruchy:* průjem, nevolnost

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:* astenie

#### **4.9 Předávkování**

Není pravděpodobné lokální předávkování travoprostem nebo spojením s toxicitou.

Nejčastějšími příznaky systémového předávkování timololem jsou bradykardie, hypotenze, bronchospasmus a srdeční selhání.

Dojde-li k předávkování přípravkem DuoTrav, měla by být léčba symptomatická a podpůrná. Timolol se nedá snadno dialyzovat.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologikum-antiglaukomatika a miotika, ATC kód: S01ED51.

#### Mechanismus účinku

Přípravek DuoTrav obsahuje dvě léčivé látky: travoprost a timolol-maleinát. Tyto dvě složky snižují nitrooční tlak vzájemně se doplňujícím mechanismem účinku a kombinovaný výsledek vede k většímu snížení nitroočního tlaku ve srovnání se samotnými látkami.

Travoprost, analog prostaglandinu  $F_{2\alpha}$ , je úplným agonistou, jenž je vysoce selektivní a má vysokou afinitu k receptoru prostaglandinu FP, a jenž snižuje nitrooční tlak zvýšením odtoku komorové vody přes trabekulární síť a uveosklerální cesty. Snížení nitroočního tlaku u člověka nastupuje zhruba 2 hodiny po podání a maximálního účinku je dosaženo po 12 hodinách. Výrazné snížení nitroočního tlaku lze udržet po období, přesahujícím u jedné dávky 24 hodin.

Timolol je neselektivní adrenergní blokátor, jenž nevykazuje žádný vnitřní sympatomimetický účinek, přímý depresivní účinek na myokard ani účinek stabilizující membránu. Studie tonografie a fluorometrie u člověka udávají, že jeho převládající účinek je spojen se snížením tvorby komorové vody a mírným zvýšením schopnosti odtoku.

#### Sekundární farmakologie

Travoprost významně zvyšuje krevní zásobení optického nervu u králíků po sedmidenní lokální aplikaci do oka (1.4 mikrogramu, jednou denně)

#### Farmakodynamické účinky

##### *Klinické účinky*

Ve dvanáctiměsíční kontrolované klinické studii na pacientech s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí a průměrným nitroočním tlakem na počátku studie 25 až 27 mm Hg činil průměrný účinek snížení nitroočního tlaku přípravku DuoTrav, podávaného jednou denně ráno, 8 až 10 mm Hg. Ve všech časových bodech při všech návštěvách bylo prokázáno, že přípravek DuoTrav nevykazoval při průměrném snížení nitroočního tlaku horší výsledky než latanoprost 50 mikrogramů/ml + timolol 5 mg/ml.

V tříměsíční kontrolované klinické studii na pacientech s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí a průměrným nitroočním tlakem na počátku studie 27 až 30 mm Hg byl průměrný účinek na snížení nitroočního tlaku přípravku DuoTrav, dávkovaného jednou denně ráno, 9 až 12 mm Hg a byl až o 2 mm Hg vyšší než účinek travoprostu 40 mikrogramů/ml, dávkovaného jednou denně večer a o 2 až 3 mm Hg vyšší než účinek timololu 5 mg/ml, dávkovaného dvakrát denně. Statisticky lepší snížení ranního průměrného nitroočního tlaku (8 hodin ráno-24 hodin po poslední dávce přípravku DuoTrav) bylo pozorováno i ve srovnání s travoprostem při všech návštěvách po celou dobu studie.

Ve dvou tříměsíčních kontrolovaných klinických studiích na pacientech s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s oční hypertenzí a průměrným nitroočním tlakem na počátku studie 23 až 26 mm Hg byl průměrný účinek na snížení nitroočního tlaku přípravku DuoTrav, dávkovaného jednou denně ráno, 7 až 9 mm Hg. Průměrné hodnoty snížení nitroočního tlaku nebyly horší, ačkoliv byly numericky nižší, než hodnoty, dosažené souběžnou terapií travoprostem 40 mikrogramů/ml, dávkovaného jednou denně večer a timololu 5 mg/ml, dávkovaného jednou denně ráno.

Při šestitýdenní kontrolované klinické studii došlo u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí a průměrným nitroočním tlakem 24 až 26 mm Hg při podávání jednou denně (ráno) přípravku DuoTrav s konzervační látkou polykvadium-chlorid ke snížení tlaku o 8 mm Hg, což byla hodnota ekvivalentní účinku přípravku DuoTrav (s konzervační látkou benzalkonium-chlorid).

Kritéria pro zařazení byla ve všech studiích společná s výjimkou kritérií pro zařazení spojených s NOT a reakce na předchozí léčbu NOT. Klinický vývoj přípravku DuoTrav zahrnoval pacienty neléčené i

lěčené. Nedostatečná reakce na monoterapii nebyla kritériem pro zařazení. Stávající data signalizují, že večerní podávání může mít pro zmíněné snížení nitroočního tlaku jisté výhody. Při doporučování ranního nebo večerního podávání je třeba přihlídnout k tomu, jak je to pro pacienta výhodnější a při jakém podávání je pravděpodobnější lepší dodržování léčebného režimu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Travoprost a timolol se vstřebávají přes rohovku. Travoprost je prodrug, u něhož dochází v rohovce k rychlé hydrolyze a uvolnění účinné volné kyseliny. Po podání přípravku DuoTrav PQ jednou denně nebyla u zdravých subjektů studie (N=22) po dobu 5 dnů volná kyselina travoprostu kvantifikovatelná ve vzorcích plazmy u většiny subjektů (94,4 %) a obecně nebyla detekovatelná jednu hodinu po podání. Když byly koncentrace měřitelné ( $\geq 0.01$  ng/ml, což byl kvantifikační limit zkoušky), kolísaly od 0,01 do 0,03 ng/ml. Průměrná  $C_{\max}$  timololu v ustáleném stavu byla 1,34 ng/ml a  $T_{\max}$  dosahoval po podávání přípravku DuoTrav jednou denně 0,69 hodiny.

### Distribuce:

Volnou kyselinu travoprostu lze měřit v komorové vodě u zvířat v průběhu několika prvních hodin a u člověka v plazmě pouze během první hodiny po podání přípravku DuoTrav do oka. Timolol lze měřit v lidské komorové vodě po podání timololu do oka a v plazmě až po době 12 hodin po podání přípravku DuoTrav do oka.

### Biotransformace

Metabolismus je hlavní cestou eliminace jak travoprostu tak účinné volné kyseliny. Systémové metabolické cesty jsou souběžné s cestami endogenního prostaglandinu  $F_{2\alpha}$ , jež jsou charakterizovány redukcí dvojitě vazby 13-14, oxidací 15-hydroxyly a  $\beta$ -oxidativním štěpením řetězce v horní části.

Timolol je metabolizován dvěma cestami. Jedna cesta zahrnuje etanolaminový postranní řetězec na thiadiazolovém řetězci a druhá etanolový postranní řetězec na morfolinovém dusíku a druhý podobný postranní řetězec s karbonylovou skupinou, přiléhající k dusíku. Poločas timololu  $t_{1/2}$  v plazmě je 4 hodiny po podání přípravku DuoTrav do oka.

### Eliminace

Volná kyselina travoprostu a její metabolity se vylučují převážně ledvinami. V moči bylo nalezeno méně než 2% dávky travoprostu do oka ve formě volné kyseliny. Timolol a jeho metabolity se vylučují především ledvinami. Zhruba 20% dávky timololu se vylučuje do moči v nezměněné formě a zbytek se vylučuje do moči jako metabolity.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U opic bylo prokázáno, že podávání přípravku DuoTrav dvakrát denně rozšiřuje oční štěrbinu a zvyšuje pigmentaci duhovky, podobně jako to bylo zaznamenáno u očního podání prostanoidů.

DuoTrav s konzervační látkou polykvádium-chlorid vyvolával minimální toxicitu očního okolí, ve srovnání s očními kapkami obsahujícími konzervační látku benzalkoniium-chlorid, na kultivovaných lidských rohovkových buňkách a po lokálním očním podání u králíků.

### Travoprost

Lokální oční podání travoprostu opicím v koncentracích až 0,012% do pravého oka dvakrát denně po dobu jednoho roku nevykázalo žádnou systémovou toxicitu.

Na potkanech, myších a králících byly s travoprestem provedeny studie reprodukční toxicity systémovou cestou podání. Výsledky jsou spojeny s agonistickým účinkem na receptor FP v děloze s časou letalitou pro embryo, postimplantační ztrátou, toxicitou pro plod. U březích potkaních samic mělo systémové podání travoprostu v dávkách převyšujících více než 200krát klinickou dávku v průběhu organogeneze za následek zvýšený výskyt malformací. V amniotické tekutině a tkáních plodu březích potkaních samic, jimž byl podán travoprost značený  $^3\text{H}$ , byly naměřeny nízké hladiny

radioaktivity. Studie reprodukce a vývoje prokázaly silný vliv na ztrátu plodu s vysokým podílem u potkanů a myši (180 pg/ml resp. 30 pg/ml plazmy) při expozicích 1,2 až 6krát převyšujících klinickou expozici (až 25 pg/ml).

#### Timolol

Data z jiných než klinických studií neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka u timololu na základě konvenčních studií farmakologie bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu. Studie reprodukční toxicity timololu prokázaly opožděnou osifikaci plodu potkanů bez nežádoucích účinků na postnatální vývoj (při 7000násobku klinické dávky).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Polykvadium-chlorid

Mannitol (E421).

Propylenglykol (E1520).

Hydrogenricinomakrogol 40 (HCO-40)

Kyselina boritá.

Chlorid sodný.

Hydroxid sodný a/nebo kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH).

Čištěná voda.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Zlikvidovat 4 týdny po prvním otevření.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Oválná lahvička o objemu 2,5 ml s dávkovacím kapátkem a šroubovacím uzávěrem, vše z polypropylénu, dodáváno v přebalu.

Velikost balení 1, 3 nebo 6 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Alcon Laboratories (UK) Ltd.

Boundary Way,

Hemel Hempstead,

Herts HP2 7UD

Velká Británie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/06/338/001-3

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24/04/06

Datum posledního prodloužení: 07/10/10

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Březen 2011