

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DRASOTER-T %0,004+%0,5 göz damlası, çözelti  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 ml'de;

#### Etkin madde:

Travoprost .....0,04 mg

Timolol maleat .....6,83 mg (5 mg timolole eşdeğer)

#### Yardımcı madde(ler):

Propilen glikol .....5 mg

PEG-40 hidrojene hint yağı .....1 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası.

Partikül içermeyen berrak ve renksiz çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

DRASOTER-T, topikal beta blokörlere veya prostaglandin analoglarına yetersiz yanıt veren, açık açılı glokomlu veya oküler hipertansiyonlu hastalarda artan göz içi basıncını (GİB) düşürmede kullanılır (bkz. bölüm 5.1).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Bir damla DRASOTER-T hasta gözün/gözlerin konjonktival kesesine, sabah veya akşam, günde bir defa bir damla damlatılarak uygulanır. Her gün aynı saatte uygulanmalıdır.

Uygulamanın ardından nazolakrimal oklüzyon veya göz kapaklarının 2 dakika süreyle nazikçe kapatılması tavsiye edilmektedir. Bu durum, oküler yolla uygulanan tıbbi ürünün sistemik emilimini azaltarak sistemik istenmeyen etkilerin azalmasına neden olabilir.

Eğer birden fazla oftalmik tıbbi ürün kullanılıyorsa, iki kullanım arasında en az 5 dakika beklenmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Bir damlatma unutulduğu takdirde, tedaviye normal planlanan bir sonraki damlatma ile devam edilmelidir. Hasta göze günde bir kereden fazla uygulama yapılmamalıdır.

Diğer bir oftalmik antiglokom ajanından DRASOTER-T tedavisine geçilecek ise, diğer ürün bırakılmalı, ertesi gün DRASOTER-T uygulanmasına başlanmalıdır.

**Uygulama şekli:**

Oküler kullanım içindir.

Hasta, saşeyi kullanımdan hemen önce çıkarmalıdır. Damlatıcı ucun ve çözeltilinin kirlenmesini önlemek için, şişenin ucunun göz kapaklarına ve diğer alanlara değdirilmemesine dikkat edilmelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda DRASOTER-T veya timolol 5 mg/ml göz damlası ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Travoprost, orta ile ciddi karaciğer yetmezliği olan ve orta ile ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 14 ml/dk kadar düşük) çalışılmıştır. Bu hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir.

**Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşın altındaki hastalarda DRASOTER-T'nin etkililiği ve güvenliliği saptanmamıştır ve yeterli veri elde edilinceye kadar bu hastaların ürünü kullanmaları tavsiye edilmemektedir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Özel bir doz ayarlaması gerekli değildir. Yetişkinlerdeki kullanım ile aynıdır.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

Travoprost, timolol veya preparatın içindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Bronşiyal astımı olan hastalar dahil reaktif havayolu hastalığı, bronşiyal astım öyküsü olanlarda veya ağır kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, sinüs bradikardisinde, hasta sinüs sendromu, sinoatriyal blok dahil ikinci veya üçüncü dereceden atrio-ventriküler blokta, belirgin kalp yetmezliğinde veya kardiyojenik şokta kontrendikedir.

Ciddi alerjik rinit ve bronşiyal aşırı duyarlılıkta, korneal distrofilere veya diğer beta blokörlere aşırı duyarlı hastalarda kontrendikedir.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Sistemik Etkiler**

Diğer topikal uygulanan oftalmik ajanlar gibi, travoprost ve timolol de sistemik olarak emilirler. Beta-adrenerjik blokörlerin sistemik uygulaması ile görülen aynı kardiyovasküler ve pulmoner advers etkiler içeriğindeki beta-adrenerjik timolole bağlı olarak görülebilir.

Damlatmadan sonra göz kapaklarının 2 dakika süreyle kapatılması ve nazolakrimal kanaliküller üzerine hafifçe basınç uygulaması önerilir. Bu, oküler yolla uygulanan ilaçların sistemik emilimini azaltarak, sistemik yan etkilerde azalma ve lokal aktivitede artış sağlayabilir.

Prostaglandinler ve prostaglandin analogları deriden emilebilen, biyolojik olarak aktif maddelerdir. Hamile veya hamile kalmayı planlayan kadınlar şişe içeriği ile direkt temastan kaçınmak için gereken önlemleri almalıdırlar. Şişe içeriğinin önemli miktarı ile temas eden alan derhal, iyice temizlenmelidir.

#### Kardiyak bozukluklar

Timolol ile tedaviye başlanmadan önce kalp yetmezliği açısından kontrol edilmelidir. Kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar kalp yetmezliği belirtileri için gözlenmeli ve nabızları kontrol edilmelidir. Kardiyovasküler hastalığı (örn., koroner kalp hastalığı, Prinzmetal anjina ve kardiyak yetmezlik) ve hipotansiyonu bulunan hastalarda beta blokörlerle tedavi ciddi bir şekilde değerlendirilmeli ve diğer etkin maddelerle tedavi düşünülmelidir. Kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalar istenmeyen etkiler ve bu hastalıkların kötüleşmesi belirtileri açısından takip edilmelidir. Beta blokörler Prinzmetal anjinanın kötüleşmesine, şiddetli periferik ve santral dolaşım bozukluklarına ve hipotansiyona neden olabilir. İletim süresi üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle beta blokörler birinci derece kalp bloğu olan hastalara sadece dikkatli bir şekilde verilmelidir.

#### Vasküler bozukluklar

Ciddi periferik dolaşım bozukluğu/hastalığı (örn., Raynaud hastalığı veya Raynaud sendromu) bulunan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

#### Respiratuvar hastalıklar

Timolol maleat uygulamasının ardından astımlı hastalarda bronkospazma bağlı olarak ölüm ve nadiren kalp yetmezliğine bağlı ölüm gibi respiratuvar reaksiyonlar rapor edilmiştir. DRASOTER-T, hafif kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda sadece potansiyel yararı potansiyel riskinden fazla olduğu durumlarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

#### Hipoglisemi/diyabet

Beta-adrenerjik reseptör bloke edici ajanlar akut hipogliseminin belirti ve semptomlarını maskeleyebilmeleri nedeniyle spontan hipoglisemili veya diyabetik hastalarda (özellikle labil diyabeti olanlarda) dikkatle kullanılmalıdır. Beta adrenerjik blokör ilaçlar akut hipogliseminin belirti ve semptomlarını maskeleyebilir. (Bölüm 4.4'e bakınız).

#### Hipertiroidizm

Beta blokörler hipertiroidizm belirtilerini maskeleyebilirler.

#### Kas zayıflığı

Beta-adrenerjik reseptör bloke edici ajanların kullanımında bazı myastenik semptomlar (diplopi, pitozis ve genel güçsüzlük) ile tutarlı kas zayıflığını artırdığı bildirilmiştir.

#### Anafilaktik Reaksiyonlar

Beta-adrenerjik reseptör bloke edici ajanlar kullanılırken, atopi ya da çeşitli alerjenlere karşı ciddi anafilaktik reaksiyon öyküsü olan hastalar anafilaktik reaksiyonların tedavisinde kullanılan adrenalinin normal dozlarına karşı yanıt vermeyebilirler.

### Eş zamanlı tedavi

Timolol bazı tıbbi ürünler ile etkileşime girebilir (bölüm 4.5'e bakınız).

DRASOTER-T, beta bloke edici ajanları oral olarak kullanan hastalara uygulandığında, göz içi basınç üzerindeki etkisi veya sistemik beta blokajının bilinen etkileri güçlenebilir. Bu hastaların tedaviye yanıtları yakından izlenmelidir. Aynı anda iki lokal beta adrenerjik bloke edici ajanın ya da iki lokal prostaglandinin kullanımı tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5)

### Oküler Etkiler

Travoprost melanositlerdeki melanozomların (pigment granülleri) sayısını arttırarak göz rengini zaman içinde değiştirebilir. Tedavi başlamadan önce hastaların göz rengindeki bu kalıcı değişiklik konusunda uyarılmaları gerekir. Tek taraflı tedavi kalıcı heterokromiye neden olabilir. Melanositler üzerindeki uzun süreli etkileri ve sonuçları tam olarak bilinmemektedir. İris rengindeki değişiklik yavaşça olur ve aylarca, yıllarca hissedilmeyebilir. Göz rengindeki değişiklik karma renkli gözlü hastalarda daha belirgin olarak görülür, örn: kahve-mavi, gri-kahve, sarı-kahve ve yeşil-kahve; ancak ayrıca kahverengi gözlü hastalarda da gözlemlenmiştir. Etkilenen gözlerde kahverengi pigmentasyon özellikle pupilin etrafından çevreye doğru konsantrik olarak genişlemesine karşın irisin tümü veya bazı alanları daha kahverengi olabilir. Tedavi kesildikten sonra, kahverengi iris pigmentinde daha fazla artış gözlenmemiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, travoprost kullanımı ile göz çevresi ve/veya göz kapağı derisinde koyulaşma bildirilmiştir.

Travoprost, tatbik edildiği gözdeki kirpikleri giderek değiştirebilir; bu değişiklikler klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısında gözlemlenmiştir; bunlar kirpiğin boy, kalınlık, renk ve/veya sayısındaki değişiklikleri kapsar. Kirpik değişikliklerinin mekanizması ve uzun dönemdeki sonuçları bilinmemektedir.

Travoprostun, maymun çalışmalarında palpebral fissürün hafifçe genişlemesine neden olduğu görülmüştür. Ancak, bu etki klinik çalışmalarda gözlenmemiş ve türe özel olduğu düşünülmüştür.

DRASOTER-T, enflamatuvar oküler durumlarda ya da neovasküler, kapalı açılı, dar açılı veya doğuştan olan glokomda değerlendirilmemiştir ve tiroit göz rahatsızlıklarında, psödo fakik hastalardaki açık açılı glokomda ve pigmenter veya psödoeksfolyatif glokomlu hastalarda sınırlı deneyim vardır.

Prostaglandin F2a analoglarıyla tedavide maküler ödem bildirilmiştir. Afakik hastalarda, arka lens kapsülünün yırtılmış olduğu veya ön kamara lensi bulunan psödo fakik hastalarda veya kistoid maküler ödemle ilgili bilinen risk faktörleri bulunan hastalarda DRASOTER-T, kullanılırken dikkatli olunması tavsiye edilir.

İritis/üveit için bilinen risk faktörlerine karşı eğilimli olan hastalarda olduğu gibi aktif intraoküler inflamasyonu bulunan hastalarda DRASOTER-T dikkatli kullanılmalıdır.

Prostaglandin analoglarıyla göz kapağı sulkusta derinleşme dahil periorbital ve göz kapağı değişiklikleri bildirilmiştir.

Aköz süpresan tedavi uygulaması (örn. timolol, asetazolomid) ile filtrasyon prosedürlerinden sonra koroid dekolmanı bildirilmiştir.

Beta-bloke edici oftalmolojik preparatlar sistemik beta-agonist etkileri bloke edebilir. Hasta timolol kullanıyorsa, anestezi uzmanı bilgilendirilmelidir.

DRASOTER-T göz kuruluşuna neden olabileceği için korneal hastalığı olanlarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalara DRASOTER-T uygulamasından önce kontakt lenslerini çıkarmaları ve damlatmanın ardından, kontakt lenslerini takmadan önce 15 dakika beklemeleri söylenmelidir.

DRASOTER-T 'nin içerdiği propilen glikol ciltte iritasyona neden olabilir.

DRASOTER-T'nin içerdiği PEG-40 hidrojene hint yağı deri reaksiyonlarına sebep olabilir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

CYP2D6 inhibitörleriyle (örn., kinidin, fluoksetin, paroksetin) ve timolol ile eş zamanlı tedavide sistemik blokajın (örn., kalp atım hızında yavaşlama, depresyon) arttığı bildirilmiştir.

Timolol içeren göz damlalarının oral kalsiyum kanal blokörleri, guanetidin veya beta blokör ajanlar, antiaritmikler (amiodaron dahil), dijital glikozitler veya parasempatomimetikler ile eş zamanlı uygulandığında, hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardi ile sonuçlanabilecek aditif etki potansiyelleri vardır.

Beta blokörler kullanılırken, klonidinin aniden kesilmesine bağlı hipertansif reaksiyonun kuvveti artabilir.

Beta blokörler anafilaktik reaksiyonların tedavisi için kullanılan adrenaline yanıtı azaltabilir. DRASOTER-T atopi veya aşırı duyarlılık öyküsü bulunan hastalara dikkatle uygulanmalıdır (Bölüm 4.4'e bakınız).

Nadiren oftalmik beta blokörler ve adrenalinin (epinefrin) eş zamanlı kullanımından kaynaklanan midriyazis bildirilmiştir.

Beta blokörler, antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkisini arttırabilir. Beta blokörler hipogliseminin belirti ve semptomlarını maskeleyebilir (Bölüm 4.4'e bakınız).

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

DRASOTER-T, yeterli gebeliği önleyici korunma yöntemleri kullanılmıyorsa, gebe kalma olasılığı bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır (Bölüm 5.3'e bakınız).

##### **Gebelik dönemi**

Travoprost, hamilelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkilere sahiptir. Gebe kadınlarda travoprost göz damlasının kullanımı ile ilgili yeterli çalışma mevcut değildir. Travoprost ile yapılan hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (Bölüm 5.3'e bakınız). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Beta-blokörlerin sistemik kullanımı ile ilgili iyi kontrollü epidemiyolojik çalışmalar, malformatif etki göstermemiştir, ancak fetüs veya yeni doğanlarda bradikardi gibi bazı farmakolojik etkiler gözlenmiştir. Sınırlı sayıda maruz kalmış gebeliklerden elde edilen veriler, timolol göz damlasının gebelik veya fetüs/yeni doğan bebeğin sağlığı üzerinde advers etkisinin olmadığını göstermiştir ancak bir vakada timolol göz damlası ile tedavi gören bir kadının fetüsünde bradikardi ve aritmi rapor edilmiştir.

Şu ana kadar, başka ilgili epidemiyolojik veri bulunmamaktadır.

DRASOTER-T çok gerekli görülmedikçe, gebelik sırasında kullanılmamalıdır. DRASOTER-T gebelikte doğuma kadar kullanılacaksa yenidoğan doğduğu ilk günden itibaren yakından izlenmelidir.

##### **Laktasyon dönemi**

Göz damlasındaki travoprostun insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları travoprost ve metabolitlerinin insan sütüne geçtiğini göstermiştir. Timolol insan sütüne geçmektedir. Ancak, göz damlasındaki timololün terapötik dozlarında, bebekler için hesaplanan timolol dozu klinik beta-blokağı yaratmak açısından çok düşük kalacaktır. Emziren kadınlarda DRASOTER-T'nin kullanımı tavsiye edilmemektedir.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

DRASOTER-T'nin üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur. Hayvan çalışmaları insanlarda önerilen oküler dozdan 250 kat daha fazla dozlarda travoprost veya timololün fertilite üzerinde bir etkisi bulunmadığını göstermiştir.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Diğer göz damlalarında da olduğu gibi, geçici görme bulanıklığı veya diğer görsel rahatsızlıklar araç ya da makine kullanımını etkileyebilir. Uygulamadan sonra görmede bulanıklık meydana gelmesi durumunda, araç veya makine kullanılmadan önce, görme bulanıklığı düzelinceye kadar beklenmelidir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Aşağıdaki istenmeyen etkiler tedavi ilişkili olarak rapor edilmiştir ve şu şekilde sınıflandırılmıştır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralamasında sunulmuştur.

Travoprost/timolol (koruyucu olarak polikuaterniyum-1 içeren) geliştirilmesinde yer alan 3 klinik çalışmada, 372 hasta 12 aya kadar travoprost/timolol'e maruz kalmıştır. Travoprost/timolol (koruyucu olarak polikuaterniyum-1 içeren) ile ilgili olarak en sık bildirilen tedaviye bağlı istenmeyen etki, oküler veya konjonktival hiperemidir (%11,8). Gözde hiperemi gelişen hastaların büyük çoğunluğu (%91) bu olayın sonucunda tedaviyi sonlandırmamışlardır.

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda gözlenmiştir.

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Seyrek: Sinirlilik

Bilinmiyor: Depresyon

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, sersemlik

Bilinmiyor: Serebrovasküler olay, senkop, parestezi

#### **Göz hastalıkları**

Çok yaygın: Oküler hiperemi

Yaygın: Punktat keratit, görmede bulanıklık, göz kuruluğu, göz ağrısı, oküler rahatsızlık, gözde tahriş, göz kaşıntısı, görüş bozukluğu

Yaygın olmayan: Keratit, iritis, konjonktivit, ön kamarada inflamasyon, blefarit, fotofobi, görme keskinliğinde azalma, astenopi, gözde şişlik, lakrimasyon artışı, göz kapağında eritem, kirpiklerde uzama, alerji, konjonktival ödem, göz kapağında ödem

Seyrek: Korneal erezyon, meibomianit, konjonktival hemoraj, göz kapağının kenarında kabuklanma, kirpik batması, distikiyazis

Bilinmiyor: Makular ödem, göz kapağında düşüklük, korneal rahatsızlık

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Bradikardi

Seyrek: Aritmi, düzensiz kalp atışı, kardiyak yetmezlik, taşikardi, göğüs ağrısı, palpasyon

Bilinmiyor: Kardiyak yetmezlik, taşikardi, göğüs ağrısı, palpasyonlar

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, hipertansiyon

Bilinmiyor: Periferik ödem

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Dispne, postnazal akıntı

Seyrek: Disfoni, bronkospazm, öksürük, boğazda tahriş, orofarenjial ağrı, nazal rahatsızlık

Bilinmiyor: Astım

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Disguzi

### **Hepatobilyer hastalıklar**

Seyrek: Alaninaminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyelerinde yükselme

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anormal kıl artışı, kontakt dermatit

Seyrek: Ürtiker, deride renk değişimi, kellik, deride pigment artışı (göz çevresi)

Bilinmiyor: Döküntü

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Seyrek: Ekstremitelerde ağrı

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Seyrek: Kromatüri

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Seyrek: Yorgunluk, susuzluk hissi

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar pazarlama sonrasında bildirilmiştir. Spontan raporlardan elde edilmişlerdir ve sıklıkları tahmin edilememektedir. Bu yüzden sıklık gruplaması bilinmeyen olarak sınıflanmıştır:

DRASOTER-T'nin etkin maddelerinin biri ile görülen ve DRASOTER-T ile de meydana gelebilecek ek advers etkiler.

### **Travoprost:**

#### **Göz hastalıkları**

Üveit, konjunktival rahatsızlık, konjunktival foliküller, iris hiperpigmentasyonu



## **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Deri ekfoliyasyonu

## **Timolol:**

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Anjiyoödem dahil sistemik alerjik reaksiyonlar, ürtiker, lokalize ve genel döküntü, kaşıntı, anaflaksi

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Hipoglisemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Uykusuzluk, kabus, hafıza kaybı

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Serebral iskemi, miyasteniya gravisin belirti ve semptomlarında artış

### **Göz hastalıkları**

Diplopi, oküler iritasyonun semptom ve belirtilerinde artış (örneğin; yanma, batma, kaşıntı, sulanma, kızarıklık), filtrasyon cerrahisini takiben koroidal ayrılma, azalmış korneal hassasiyet

### **Kardiyak hastalıkları**

Kalp durması, atriyoventriküler blok, palpasyon, göğüs ağrısı, ödem, konjestif kalp yetmezliği

### **Vasküler hastalıklar**

Raynaud fenomenini, soğuk eller ve ayak

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bronkospazm (genelde önceden bronkospastik hastalığı olan hastalarda)

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Diyare, bulantı, disguzi, dispepsi, ağız kuruluğu, abdominal ağrı, kusma

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Psöriyaziform döküntü veya psöriasisin alevlenmesi

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Miyalji

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Cinsel fonksiyonsuzluk, azalmış libido

## Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Asteni

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 0312 218 3599)

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Travoprost ile topikal bir doz aşımı oluşması ya da toksisite ile ilişkili olması beklenmemektedir.

Sistemik timolol doz aşımının en yaygın semptomları bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve kalp yetmezliğidir.

DRASOTER-T ile doz aşımı gerçekleşirse, tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Timolol kolay diyaliz olmaz.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler - antiglokoma ürünleri ve miyotikler

ATC kodu: S01ED51

### **Etki mekanizması**

DRASOTER-T iki etkin madde içerir: travoprost ve timolol maleat. Bu iki bileşen birbirini tamamlayan etki mekanizması ile göz içi basıncını düşürürler ve ortak etkileri, her bir bileşenin tek başına etkisi ile karşılaştırılınca daha fazla göz içi basıncının düşmesi ile sonuçlanır.

Bir prostaglandin  $F_{2\alpha}$  analogu olan travoprost, oldukça selektif ve prostaglandin FP reseptörleri için yüksek afinite gösteren tam bir agonisttir ve trabeküler ağ yapısı ve uveaskleral yollarıyla aköz hümörün dışı akımını artırarak göz içi basıncını düşürür. Göz içi basıncındaki düşüş uygulamadan sonra yaklaşık iki saat içinde başlar ve maksimum seviyeye 12 saatte ulaşılır. 24 saati aşan bir süre boyunca, tek bir dozla, göz içi basıncında anlamlı bir düşüş temin edilebilmektedir.

Timolol maleat, herhangi bir intrinsik sempatomimetik aktivite, direkt miyokardiyal baskılayıcı veya membran stabilize edici aktivite göstermeyen non-selektif bir adrenerjik blokör ajandır. İnsandaki tonografi ve fluorofotometri çalışmaları, en belirgin etkisinin aköz hümör oluşumunu azaltmak ve dışı akım kolaylığını hafifçe artırmakla ilişkili olduğunu göstermektedir.

## **Sekonder farmakoloji**

Travoprost, tavşanlarda, topikal oküler uygulamanın 7 gün ardından (1,4 mikrogram, günde 1 kere) optik sinir başının kan akışını anlamlı olarak arttırmaktadır.

### Farmakodinamik etkileri

#### *Klinik etkileri*

Açık açılı glokomlu veya oküler hipertansiyonlu ve ortalama GİB 25-27 mmHg olan hastalar üzerinde yapılan on iki aylık bir kontrollü klinik çalışmada, sabahları günde bir uygulama ile travoprost/timolol'ün GİB düşürücü etkisi ortalama 8-10 mmHg'dir. Göz içi basıncını düşürmede Latanoprost 50 mikrogram/ml + timolol 5 mg/ml ile karşılaştırıldığında, travoprost/timolol'ün, ortalama GİB'nı düşürücü etkisinin düşük olmadığı düşürmesi tüm vizitlerdeki tüm zaman noktalarında gösterilmiştir.

Açık açılı glokomlu veya oküler hipertansiyonlu ve ortalama GİB 27-30 mmHg olan hastalar üzerinde yapılan üç aylık bir kontrollü klinik çalışmada, sabahları günde bir uygulama ile travoprost/timolol'ün GİB düşürücü etkisi ortalama 9-12 mmHg'dir ve akşamları günde bir kere uygulanan travoprost 40 mikrogram/ml'den 2 mmHg ve günde iki kere uygulanan timolol 5 mg/ml'den 2-3 mmHg daha fazladır. Çalışma boyunca bütün vizitlerde, travoprostla kıyasla, ortalama sabah GİB'inde (sabah 08:00, travoprost/timolol'ün son dozundan 24 saat sonra) istatistiksel olarak daha iyi düşüş gözlenmiştir.

Açık açılı glokomlu veya oküler hipertansiyonlu ve ortalama GİB 23-26 mmHg olan hastalar üzerinde yapılan üç aylık iki kontrollü klinik çalışmada, sabahları günde bir uygulama ile travoprost/timolol'ün GİB düşürücü etkisi ortalama 7-9 mmHg'dir. Ortalama GİB düşüşü, sayısal olarak daha düşük olmasına rağmen, günde bir kere akşamları uygulanan travoprost 40 mikrogram/ml ve günde bir kere sabahları uygulanan timolol 5 mg/ml ile yapılan eş zamanlı tedavi ile başarılandan daha düşük değildir.

Açık-açılı glokomlu veya oküler hipertansiyonlu ve ortalama GİB 24-26 mmHg olan hastalar üzerinde yapılan 6 haftalık bir kontrollü klinik çalışmada, sabahları günde bir uygulama ile koruyucu olarak polikuateryum-1 içeren travoprost/timolol'ün GİB düşürücü etkisi ortalama 8 mmHg idi ve koruyucu olarak benzalkonyum klorür içeren travoprost/timolol'ünki ile eşdeğerdir.

GİB giriş değerleri ve önceki GİB tedavisine yanıt dışında dahil olma kriterleri, çalışmalarda ortaktı. Travoprost/timolol'ün klinik gelişimi yeni ve tedavideki hastaları içeriyordu. Monoterapiye yetersiz yanıt bir dahil edilme kriteri değildi.

Var olan veriler, akşam uygulanan dozun ortalama göz içi basıncını düşürmede bazı avantajları olabileceğini göstermektedir. Akşam ya da sabah dozlama önerilirken, hasta için kolaylığı ve hasta uyuncu göz önüne alınmalıdır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Travoprost ve timolol kornea boyunca emilmektedir. Travoprost, korneada süratle ester hidrolizine uğrayarak aktif serbest asit formuna dönüşen bir ön ilaçtır. Travoprost/timolol PQ'nun sağlıklı gönüllüler (N=22) üzerinde 5 gün süresince günde bir kez uygulanması sonrasında travoprost serbest asidi gönüllülerin çoğunun (%94,4) plazmasındaki miktarı saptanabilir bir düzeyde değildir ve genellikle uygulamadan bir saat sonra hiç tespit edilememiştir. Ölçümlenebildiği bireylerde ( $\geq 0,01$  ng/mL, miktar tayini limiti) plazma konsantrasyonları 0,01 ile 0,03 ng/mL arasında değişmekteydi. Travoprost/timolol'ün günde bir kez uygulanmasından sonra ortalama timolol kararlı-durum  $C_{maks}$ 'u 1,34 ng/mL ve  $T_{maks}$ 'u günde bir kez uygulamadan yaklaşık 0,69 saat sonrası olarak tespit edilmiştir.

#### Dağılım:

Travoprost serbest asidi, travoprost/timolol'ün oküler uygulamasının ardından hayvanlarda ilk birkaç saat içinde aköz hümör de ölçülebilmekte, insan plazmasında ise yalnızca ilk bir saat boyunca tespit edilebilmektedir. Timolol insanda aköz hümörde, travoprost/timolol'ün oküler uygulamasının ardından ve plazmada ise 12 saate kadar ölçülebilmektedir.

#### Biyotransformasyon:

Metabolizma, hem travoprost hem de aktif serbest asidin majör eliminasyon yoludur. Sistemik metabolik yol, 13-14 çift bağının redüksiyonu, 15-hidroksil ve üst yan zincirin B-oksidatif kırılması ile karakterize olan endojen prostaglandin  $F_{2\alpha}$ 'ninkine benzerdir.

Timolol, iki yolla metabolize olmaktadır. Bir yol tiyadiazol halkasından etanolamin yan zincirini serbestleştirmekle ve diğeri ise morfolin azotu ve karbonil grubu olan, azota komşu benzer bir yan zincir üzerinden etanolik yan zincir vermektedir. Travoprost/timolol'ün göze uygulanmasından sonra timololün plazmadaki yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) 4 saattir.

#### Eliminasyon:

Travoprost serbest asidi ve metabolitleri, başlıca böbreklerden atılır. Bir oküler dozun %2'sinden azı idrarda serbest asit olarak bulunmuştur. Timolol ve metabolitleri primer olarak böbreklerden atılır. Timolol dozunun yaklaşık %20'si idrarda değişmemiş olarak atılır ve geriye kalanlar ise idrarda metabolitleri olarak atılır.

## 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Maymunlarda, günde iki kez travoprost/timolol uygulamasının, palpebral fissürün artışına ve iris pigmentasyonunda prostanoidlerin oküler uygulamasında gözleneneye benzer artışına neden olduğu gösterilmiştir.

Koruyucu olarak polikuaterniyum-1 içeren travoprost/timolol, benzalkonyum klorür içeren göz damlalarıyla kıyaslandığında, insan kornea hücre kültüründe ve tavşanlarda topikal oküler uygulamayı takiben oküler yüzey toksisitesi minimal olmuştur.

## Travoprost

Travoprost'un, maymunların sağ gözüne, %0,012'ye kadar olan konsantrasyonda, bir yıl boyunca günde iki kez topikal oküler uygulanması hiçbir sistemik toksisite ile sonuçlanmamıştır.

Travoprost ile üreme toksisitesi çalışmaları, sistemik yolla sıçan, fare ve tavşanlarda yapılmıştır. Bulgular, rahimde erken dönemde embriyo ölümü, implantasyon sonrası kayıp ve fötoksisite gibi rahimdeki FP reseptör agonist etkisi ile ilişkilidir. Gebe sıçanlarda, organogenez sırasında klinik dozun 200 katından daha fazla travoprost uygulaması malformasyonların sıklığının artması ile sonuçlanmıştır. <sup>3</sup>H-travoprost uygulanmış gebe sıçanların amniyotik sıvıları ve fetal dokularda düşük seviyede radyoaktivite ölçülmüştür. Üreme ve gelişim çalışmaları, fetal kayıp üzerinde güçlü bir etki göstermiştir, sıçan ve farelerde klinik maruz kalmanın (25 pg/ml'e kadar) 1,2-6 katına kadar maruz kalmayla (sırasıyla 180 pg/ml ve 30 pg/ml plazma) yüksek oranda fetal kayıp gözlenmiştir.

## Timolol

Güvenlilik farmakolojisi, mükerrer doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel hakkındaki konvensiyonel çalışmalar temel alınan klinik olmayan veriler, timololün insanlar için özel bir tehlikesinin olmadığını göstermiştir. Timolol ile yapılan üreme toksisitesi çalışmaları sıçanlarda postnatal gelişimde hiçbir advers etki olmayarak fetal kemikleşmede gecikme (klinik dozun 7000 katı) ve tavşanlarda artmış fetal kayıp (klinik dozun 14000 katı) göstermiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Polikuaterniyum-1

Propilen glikol

PEG-40 hidrojene hint yağı

Borik asit

Sodyum klorür

Mannitol

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Yeterli veri yoktur.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

ŞiŖe açıldıktan sonra 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmak koŖuluyla 4 hafta içerisinde kullanılmalıdır.

#### **6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği**

Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak 2,5 ml'lik çözelti içeren damlalıklı, Ŗeffaf, düşük yoğunluklu polietilen ŖiŖe ve çevirmeli polipropilen sarı kapak kullanılmaktadır. Soyulabilir saŖe içerisinde bir adet ŖiŖe, kullanma talimatı ile birlikte kutu içinde sunulmaktadır. Bir kutuda bir adet saŖe bulunmaktadır.

#### **6.6 BeŖeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Herhangi bir kullanılmamıŖ ürün veya atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir. Ürünün kullanımını için özel bir önlem gerekmemektedir.

Son kullanma tarihi gemiŖ veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! evre ve Ŗehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ŗ.  
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.  
No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL  
Tel: 0212 692 92 92  
Faks: 0212 697 00 24  
E-mail: deva@devaholding.com.tr

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2019/15

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 11.01.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**