**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tratim, 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL, οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

1. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 40 μικρογραμμάρια τραβοπρόστης και 5 mg τιμολόλης (ως μηλεϊνική τιμολόλη).

Έκδοχα: benzalkonium chloride, macrogolglycerol hydroxystearate, propylene glycol, mannitol, disodium edetate, sodium chloride, boric acid, sodium hydroxide/hydrochloric acid, water for injections.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) σε ενήλικες ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας ή οφθαλμική υπέρταση που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στους τοπικά χορηγούμενους β-αναστολείς ή στα ανάλογα της προσταγλανδίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Χρήση σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένου του πληθυσμού των ηλικιωμένων

Η δόση είναι μία σταγόνα Tratim στο κόλπωμα του επιπεφυκότα του πάσχοντος οφθαλμού (ή οφθαλμών) άπαξ ημερησίως, το πρωί ή το βράδυ. Θα πρέπει να χορηγείται την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Αν παραλειφθεί μία δόση, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί με την επόμενη δόση, όπως είναι προγραμματισμένο. Η δόση δε θα πρέπει να ξεπερνά τη μία σταγόνα στον πάσχοντα οφθαλμό (ή οφθαλμούς) καθημερινά.

Ειδικός πληθυσμός
Hπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με Tratim ή με οφθαλμικές σταγόνες τιμολόλης 5 mg/ml σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Η τραβοπρόστη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ελάχιστη κάθαρση κρεατινίνης έως
14 ml/λεπτό). Δεν ήταν απαραίτητη η ρύθμιση του δοσολογικού σχήματος σ' αυτούς τους ασθενείς. Ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία δεν είναι πιθανό να χρειαστούν ρύθμιση της δόσης με το Tratim (βλ.παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tratim σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για οφθαλμική χρήση.

Ο ασθενής πρέπει να αφαιρεί το προστατευτικό κάλυμμα ακριβώς πριν την πρώτη χρήση. Για να προληφθεί η επιμόλυνση του σταγονομετρικού ρύγχους και του διαλύματος, πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να μην αγγίζονται τα βλέφαρα, η γύρω περιοχή ή άλλες επιφάνειες με το σταγονομετρικό ρύγχος του φιαλιδίου.

Συνιστάται η απόφραξη της ρινοδακρυϊκής οδού ή το απαλό κλείσιμο των βλεφάρων μετά τη χορήγηση. Έτσι μπορεί να ελαττωθεί η συστηματική απορρόφηση των φαρμάκων που χορηγούνται μέσω της οφθαλμικής οδού με αποτέλεσμα τη μείωση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εάν χρησιμοποιούνται περισσότερα του ενός τοπικά οφθαλμικά φαρμακευτικά προϊόντα, αυτά θα πρέπει να χορηγούνται με διαφορά τουλάχιστον 5 λεπτών (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν αντικαθιστάτε έναν άλλο οφθαλμικό αντιγλαυκωματικό παράγοντα με Tratim, η χορήγηση του άλλου παράγοντα πρέπει να διακοπεί και η χορήγηση του Tratim να αρχίσει την επόμενη ημέρα.

Πρέπει να συμβουλεύετε τους ασθενείς να βγάζουν τους φακούς επαφής πριν την εφαρμογή του Tratim και να περιμένουν 15 λεπτά μετά την ενστάλαξη της δόσης πριν φορέσουν και πάλι τους φακούς επαφής.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Βρογχικό άσθμα, ιστορικό βρογχικού άσθματος ή σοβαρής χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου ή τρίτου βαθμού, έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιογενής καταπληξία.

Σοβαρή αλλεργική ρινίτιδα και βρογχική υπερλειτουργία, δυστροφίες του κερατοειδούς, υπερευαισθησία σε άλλους β-αναστολείς.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Συστηματικές επιδράσεις

Όπως και άλλα οφθαλμικά φαρμακευτικά προϊόντα που εφαρμόζονται τοπικά, η τραβοπρόστη και η τιμολόλη απορροφώνται συστηματικά. Λόγω της β-αδρενεργικής δραστικής ουσίας, της τιμολόλης, ενδέχεται να εμφανιστούν οι ίδιοι τύποι καρδιαγγειακών και πνευμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν συστηματικούς β-αδρενεργικούς αναστολείς. Η καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να έχει τεθεί επαρκώς υπό έλεγχο πριν την έναρξη θεραπείας με τιμολόλη. Ασθενείς με ιστορικό σοβαρής καρδιοπάθειας πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και να ελέγχεται ο σφυγμός τους. Αναπνευστικές και καρδιακές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου λόγω βρογχόσπασμου σε ασθενείς με άσθμα και, σπανίως, του θανάτου που συνδέεται με καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση μηλεϊνικής τιμολόλης. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν β-αδρενεργικούς αναστολείς πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει το ενδεχόμενο αυθόρμητης υπογλυκαιμίας ή σε διαβητικούς ασθενείς (ιδιαίτερα εκείνους με ασταθή διαβήτη) καθώς τα φαρμακευτικά προϊόντα με β-αδρενεργικούς αναστολείς ενδέχεται να συγκαλύψουν τα σημεία και τα συμπτώματα οξείας υπογλυκαιμίας. Αυτοί ενδέχεται επίσης να συγκαλύψουν τα σημεία υπερθυρεοειδισμού και να προκαλέσουν επιδείνωση της στηθάγχης Prinzmetal, σοβαρές περιφερικές και κεντρικές κυκλοφορικές διαταραχές και υπόταση.

Οι προσταγλανδίνες και τα ανάλογα προσταγλανδινών είναι βιολογικώς δραστικές ουσίες που μπορούν να απορροφηθούν διαμέσω του δέρματος. Οι έγκυες γυναίκες ή οι γυναίκες που προσπαθούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να λαμβάνουν τις ανάλογες προφυλάξεις ώστε να αποφύγουν την άμεση έκθεση στο περιεχόμενο της φιάλης. Στην απίθανη περίπτωση που θα έρθουν σε επαφή με σημαντική ποσότητα του περιεχόμενου της φιάλης, η περιοχή που εκτέθηκε πρέπει να καθαριστεί αμέσως σχολαστικά.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Κατά τη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων με β-αδρενεργικούς αναστολείς, ασθενείς με ιστορικό ατοπίας ή ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε διάφορα αλλεργιογόνα ενδέχεται να μην αντιδρούν στις συνήθεις δόσεις αδρεναλίνης που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Ταυτόχρονη θεραπεία

Η τιμολόλη ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση ή οι γνωστές επιδράσεις της συστηματικής β-αδρενεργικής αναστολής ενδέχεται να ενισχυθούν όταν το Tratim χορηγείται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν από το στόμα ένα φαρμακευτικό προϊόν με β-αναστολέα.

Δε συνιστάται η χρήση δύο τοπικών φαρμακευτικών προϊόντων με β-αδρενεργικούς αναστολείς ή δύο τοπικών προσταγλανδινών.

Οφθαλμικές επιδράσεις

Η τραβοπρόστη μπορεί σταδιακά να αλλάξει το χρώμα των οφθαλμών αυξάνοντας τον αριθμό των μελανοσωμάτων (κοκκία χρωστικής) στα μελανοκύτταρα. Πριν αρχίσει η θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να πληροφορούνται για την πιθανότητα να συμβεί μόνιμη αλλαγή στο χρώμα των οφθαλμών. Μονόπλευρη θεραπεία μπορεί να καταλήξει σε μόνιμη ετεροχρωμία. Οι μακροχρόνιες επιδράσεις επί των μελανοκυττάρων και οι όποιες μετέπειτα επιπτώσεις τους δεν είναι γνωστές επί του παρόντος. Η αλλαγή του χρώματος της ίριδας συμβαίνει αργά και μπορεί να μην είναι αντιληπτή για μήνες έως και έτη. Αλλαγή του χρώματος του οφθαλμού έχει κυρίως παρατηρηθεί σε ασθενείς με μικτή χρώση ίριδας, δηλαδή, μπλε-καστανό, γκρι-καστανό, κίτρινο-καστανό και πράσινο-καστανό. Ωστόσο έχει επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με χρώμα οφθαλμών καστανό. Συνήθως, στους οφθαλμούς που επηρεάζονται, η καφέ χρώση εκτείνεται ομόκεντρα γύρω από την κόρη και προς την περιφέρεια, ωστόσο ολόκληρη η ίριδα ή μέρη αυτής μπορεί να προσλαμβάνουν πιο καστανό χρώμα. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, δεν έχει παρατηρηθεί περαιτέρω αύξηση καφέ χρώσης στην ίριδα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έχει αναφερθεί συσχέτιση της χρήσης της τραβοπρόστης με σκούρα χρώση του δέρματος των βλεφάρων και/ή της περικογχικής περιοχής.

Η τραβοπρόστη μπορεί σταδιακά να αλλάξει τις βλεφαρίδες στον (στους) υπό θεραπεία οφθαλμό (οφθαλμούς). Οι αλλαγές αυτές παρατηρήθηκαν, σε κλινικές δοκιμές, στους μισούς περίπου ασθενείς και περιλαμβάνουν: αυξημένο μήκος, πάχος, χρώση και/ή αριθμό βλεφαρίδων. Ο μηχανισμός των αλλαγών των βλεφαρίδων και οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις τους δεν είναι γνωστές επί του παρόντος.

Η τραβοπρόστη έχει δειχθεί ότι προκαλεί ελαφρά αύξηση μεγέθους της μεσοβλεφάριας σχισμής σε μελέτες με πιθήκους. Ωστόσο, αυτή η επίδραση δεν παρατηρήθηκε κατά τις κλινικές δοκιμές και θεωρείται ότι εμφανίζεται μόνο στο συγκεκριμένο είδος.

Δεν υπάρχει εμπειρία με Tratim σε φλεγμονώδεις οφθαλμικές καταστάσεις, ούτε σε νεοαγγειακό, κλειστής γωνίας, στενής γωνίας ή σε συγγενές γλαύκωμα ενώ υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία σε θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια, γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας ψευδοφακικών ασθενών και σε μελαγχρωστικό ή ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα.

Συνιστάται προσοχή όταν το Tratim χρησιμοποιείται σε αφακικούς ασθενείς, ψευδοφακικούς ασθενείς με ρήξη οπίσθιου περιφακίου ή με φακούς πρόσθιου θαλάμου, ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες επικινδυνότητας για κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας. Σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες επικινδυνότητας για ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα λόγω προδιάθεσης, το Tratim μπορεί να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Έκδοχα
Το Tratim περιέχει προπυλενογλυκόλη που μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του δέρματος.

Το Tratim περιέχει macrogolglycerol hydroxystearate, το οποίο μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις.

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να βγάζουν τους φακούς επαφής πριν τη χρήση του Tratim και να περιμένουν 15 λεπτά μετά την ενστάλαξη της δόσης για να τους ξαναφορέσουν (βλ. παράγραφο 4.2).

 **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Υπάρχει πιθανότητα πρόσθετων επιδράσεων με αποτέλεσμα υπόταση και/ή έκδηλη βραδυκαρδία όταν χορηγούνται οφθαλμικές σταγόνες με τιμολόλη ταυτόχρονα με αναστολείς διαύλων ασβεστίου που χορηγούνται από το στόμα, γουανεθιδίνη ή φαρμακευτικά προϊόντα με β-αναστολείς, αντιαρρυθμικά, γλυκοσίδες δακτυλίτιδος ή παρασυμπαθομιμητικά.

Η υπερτασική αντίδραση σε αιφνίδια διακοπή κλονιδίνης ενδέχεται να ενισχυθεί όταν λαμβάνονται β-αναστολείς.

Οι β-αναστολείς ενδέχεται να αυξήσουν την υπογλυκαιμική επίδραση των αντιδιαβητικών

φαρμακευτικών προϊόντων. Οι β-αναστολείς ενδέχεται να συγκαλύψουν τα σημεία και τα

συμπτώματα υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Το Tratim δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός εάν λαμβάνονται επαρκή αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 5.3).

Κύηση

Η τραβοπρόστη έχει βλαβερές φαρμακολογικές επιδράσεις στην εγκυμοσύνη και/ή στο έμβρυο/νεογνό.

Καλώς ελεγχόμενες επιδημιολογικές μελέτες με συστηματικώς χορηγούμενους β-αναστολείς δεν κατέδειξαν διαμαρτίες διάπλασης, αλλά παρατηρήθηκαν στα έμβρυα και τα νεογνά κάποιες φαρμακολογικές επιδράσεις όπως βραδυκαρδία. Τα δεδομένα σχετικά με περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων έκθεσης κατά την εγκυμοσύνη στην τιμολόλη σε οφθαλμικές σταγόνες δεν καταδεικνύουν ανεπιθύμητες ενέργειες στην εγκυμοσύνη ή στην υγεία του εμβρύου/νεογνού, αλλά βραδυκαρδία και αρρυθμία αναφέρθηκαν σε μία περίπτωση στο έμβρυο μίας γυναίκας που υποβαλλόταν σε θεραπεία με οφθαλμικές σταγόνες τιμολόλης. Έως σήμερα δε διατίθενται άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα.

Το Tratim δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός
Δεν είναι γνωστό εάν η τραβοπρόστη σε οφθαλμικές σταγόνες εκκρίνεται στο μητρικό γάλα κατά το θηλασμό. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η τραβοπρόστη και οι μεταβολίτες της περνούν στο γάλα κατά το θηλασμό. Η τιμολόλη εκκρίνεται στο γάλα κατά το θηλασμό. Ωστόσο, σε θεραπευτικές δόσεις τιμολόλης σε οφθαλμικές σταγόνες, η υπολογισμένη δόση τιμολόλης για το βρέφος θα ήταν πολύ χαμηλή για να προκαλεί κλινική β-αναστολή..Δε συνιστάται η χρήση του Tratim από θηλάζουσες μητέρες.

Γονιμότητα
Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Tratim στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν καμία επίδραση της τραβοπρόστης ή της τιμολόλης στη γονιμότητα όταν χορηγούνται σε δόσεις 250 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη οφθαλμική δόση στον άνθρωπο.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Όπως με οποιαδήποτε άλλη οφθαλμική σταγόνα, παροδικά θαμπή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Αν παρουσιαστεί θαμπή όραση κατά την ενστάλαξη, ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρις ότου καθαρίσει η όρασή του πριν οδηγήσει ή χρησιμοποιήσει μηχανές.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε κλινικές μελέτες που περιλάμβαναν 938 ασθενείς, το οφθαλμικό διάλυμα τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL (με συντηρητικό βενζαλκώνιο χλωριούχο) χορηγήθηκε άπαξ ημερησίως. Η πλέον συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια που συσχετίζεται με τη θεραπεία ήταν η υπεραιμία του οφθαλμού (15,0%). Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (96%) που εμφάνισαν υπεραιμία του οφθαλμού δε διέκοψαν τη θεραπεία λόγω αυτής της αντίδρασης.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον πίνακα παρακάτω παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Είναι καταταγμένες σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και ταξινομημένες σύμφωνα με τον εξής κανόνα: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα** | **Συχνότητα** | **Ανεπιθύμητες ενέργειες** |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Συχνές | νευρικότητα |
| Μη γνωστές | κατάθλιψη |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Συχνές | ζάλη, κεφαλαλγία |
| Μη γνωστές | αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συγκοπή, παραισθησία |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Πολύ συχνές | δυσφορία του οφθαλμού, υπεραιμία του οφθαλμού |
| Συχνές | στικτή κερατίτιδα, φλεγμονή προσθίου θαλάμου, πόνος του οφθαλμού, φωτοφοβία, οίδημα του οφθαλμού, αιμορραγία του επιπεφυκότα, οπτική οξύτητα μειωμένη, οπτική διαταραχή, όραση θαμπή, ξηροφθαλμία, κνησμός του οφθαλμού, επιπεφυκίτιδα, δακρύρροια αυξημένη, ερύθημα βλεφάρου, βλεφαρίτιδα, ασθενωπία, ανάπτυξη των βλεφαρίδων. |
| Όχι συχνές | διάβρωση του κερατοειδούς, κερατίτιδα, αλλεργία του οφθαλμού, οίδημα του επιπεφυκότα, οίδημα βλεφάρου, κνησμός βλεφάρων. |
| Σπάνιες | ιρίτιδα.  |
| Μη γνωστές | οίδημα της ωχράς κηλίδας, βλεφαρόπτωση, διαταραχή του κερατοειδούς |
| Καρδιακές διαταραχές | Συχνές | καρδιακός ρυθμός ανώμαλος, καρδιακός ρυθμός μειωμένος. |
| Όχι συχνές | αρρυθμία  |
| Μη γνωστές | καρδιακή ανεπάρκεια, ταχυκαρδία |
| Αγγειακές διαταραχές | Συχνές  | αρτηριακή πίεση αυξημένη, αρτηριακή πίεση μειωμένη. |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Συχνές | βρογχόσπασμος |
| Όχι συχνές | δύσπνοια, βήχας, άλγος στοματοφάρυγγα, ερεθισμόςτου λαιμού, ρινική δυσφορία, οπισθορρινική καταρροή. |
| Μη γνωστές | άσθμα |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Όχι συχνές | αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη,ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη. |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Συχνές | κνίδωση, υπέρχρωση δέρματος (περιοφθάλμια) |
| Όχι συχνές | δερματίτιδα από επαφή) |
| Σπάνιες | αλωπεκία |
| Μη γνωστές | εξάνθημα |
| Διαταραχές του μυοσκελετικούσυστήματος και του συνδετικού ιστού | Συχνές | πόνος στα άκρα. |
| Διαταραχές των νεφρών και τωνουροφόρων οδών | Όχι συχνές | χρωματουρία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Όχι συχνές | δίψα |
| Μη γνωστές | Θωρακικό άλγος |

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν παρατηρηθεί με μία από τις δραστικές ουσίες και πιθανόν να παρουσιαστούν με το Tratim:

Τραβοπρόστη

*Οφθαλμικές διαταραχές* ραγοειδίτιδα, διαταραχή του επιπεφυκότα, θυλάκια του επιπεφυκότα,

υπέρχρωση της ίριδας.

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* αποφολίδωση δέρματος.

Τιμολόλη

*Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης* υπογλυκαιμία.

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος* εγκεφαλική ισχαιμία, μυασθένεια gravis.

*Οφθαλμικές διαταραχές* διπλωπία.

*Καρδιακές διαταραχές* καρδιακή ανακοπή, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, αίσθημα παλμών.

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*

αναπνευστική ανεπάρκεια, ρινική συμφόρηση.

*Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος* διάρροια, ναυτία.

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης* εξασθένιση.

**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Τοπική υπερδοσολογία με το Tratim δεν είναι πιθανόν να συμβεί ή να συνδέεται με τοξικότητα.

Τα πιο συχνά συμπτώματα συστηματικής υπερδοσολογίας με την τιμολόλη είναι βραδυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμος και καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με το Tratim, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η διύλιση της τιμολόλης δεν είναι άμεση.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά: Αντιγλαυκωματικά σκευάσματα και μυωτικά. Κωδικός ATC: S01ED51

Μηχανισμός δράσης

Το Tratim περιέχει δύο δραστικές ουσίες: την τραβοπρόστη και τη μηλεϊνική τιμολόλη. Αυτά τα δύο συστατικά ελαττώνουν την ενδοφθάλμια πίεση μέσω συμπληρωματικών μηχανισμών δράσης και η συνδυασμένη δράση έχει ως αποτέλεσμα επιπλέον ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε σύγκριση με τη δράση που θα είχε μόνη της η κάθε μία από τις δύο ουσίες.

Η τραβοπρόστη, ένα ανάλογο της προσταγλανδίνης F2α, είναι αμιγής αγωνιστής με υψηλή εκλεκτικότητα και μεγάλη συγγένεια με τον υποδοχέα της προσταγλανδίνης FP, και ελαττώνει την ενδοφθάλμια πίεση αυξάνοντας την αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού μέσω του δοκιδωτού δικτύου και των ραγοειδοσκληριτικών οδών. Στον άνθρωπο η ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης αρχίζει περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση και το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μετά από 12 ώρες. Σημαντική ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης μπορεί να διατηρηθεί για περιόδους μεγαλύτερες των 24 ωρών με μία μόνο δόση.

Η τιμολόλη είναι ένας μη εκλεκτικός αδρενεργικός β-αναστολέας που δεν έχει ενδογενή, συμπαθομιμητική, κατασταλτική δράση στο μυοκάρδιο ή σταθεροποιητική δράση στις μεμβράνες. Μελέτες τονογραφίας και φθοριοφωτομετρίας στον άνθρωπο υποδηλώνουν ότι η κύρια δράση της συνδέεται με τον ελαττωμένο σχηματισμό υδατοειδούς υγρού και μία ελαφρά αύξηση στην ευκολία της αποχέτευσης.

Δευτερεύοντα φαρμακολογικά δεδομένα

Η τραβοπρόστη αύξησε σημαντικά τη ροή του αίματος στην κεφαλή του οπτικού νεύρου μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση επί 7 ημέρες σε κουνέλια (1,4 μικρογραμμάρια, άπαξ ημερησίως).

Φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα

*Κλινικά αποτελέσματα*

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη δώδεκα μηνών σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας ή οφθαλμική υπέρταση και μέση ενδοφθάλμια πίεση αναφοράς από 25 έως 27 mmHg, το αποτέλεσμα ελάττωσης της μέσης ενδοφθάλμιας πίεσης με οφθαλμικό διάλυμα τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL που χορηγείτο άπαξ ημερησίως, το πρωί, ήταν 8 έως 10 mm Hg. Το γεγονός ότι το οφθαλμικό διάλυμα τραβοπρόστης και τιμολόλης δεν είναι κατώτερο, σε σύγκριση με λατανοπρόστη 50 μικρογραμμάρια/ml + τιμολόλη 5 mg/ml, ως προς την ελάττωση της μέσης ενδοφθάλμιας πίεσης αποδείχθηκε σε όλα τα χρονικά σημεία, σε όλες τις επισκέψεις.

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη τριών μηνών με ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας ή οφθαλμική υπέρταση και μέση ενδοφθάλμια πίεση αναφοράς από 27 έως 30 mmHg, το αποτέλεσμα ελάττωσης της μέσης ενδοφθάλμιας πίεσης με οφθαλμικό διάλυμα τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL που χορηγείτο άπαξ ημερησίως, το πρωί, ήταν 9 έως 12 mmHg και ήταν έως 2 mmHg μεγαλύτερο από εκείνο της τραβοπρόστης 40 μικρογραμμάρια/ml που χορηγείτο άπαξ ημερησίως, το βράδυ, και 2 έως 3 mmHg μεγαλύτερο από εκείνο της τιμολόλης 5 mg/ml που χορηγείτο δύο φορές ημερησίως. Παρατηρήθηκε μία στατιστικά ανώτερη ελάττωση της πρωινής μέσης ενδοφθάλμιας πίεσης (8 π.μ.-24 ώρες μετά την τελευταία δόση του οφθαλμικού διαλύματος τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL) σε σύγκριση με την τραβοπρόστη σε όλες τις επισκέψεις καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Σε δύο ελεγχόμενες κλινικές μελέτες τριών μηνών με ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας ή οφθαλμική υπέρταση και μέση ενδοφθάλμια πίεση αναφοράς από 23 έως 26 mmHg, το αποτέλεσμα ελάττωσης της μέσης ενδοφθάλμιας πίεσης με οφθαλμικό διάλυμα τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL που χορηγείτο άπαξ ημερησίως, το πρωί, ήταν 7 έως 9 mmHg. Οι ελαττώσεις της μέσης ενδοφθάλμιας πίεσης δεν ήταν κατώτερες, αν και αριθμητικά μικρότερες, από εκείνες που επιτεύχθηκαν με ταυτόχρονη θεραπεία με τραβοπρόστη 40 μικρογραμμάρια/ml που χορηγείτο άπαξ ημερησίως, το βράδυ, και με τιμολόλη 5 mg/ml που χορηγείτο άπαξ ημερησίως, το πρωί.

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη 6 εβδομάδων που περιελάμβανε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας ή οφθαλμική υπέρταση και μέση ενδοφθάλμια πίεση αναφοράς 24 έως 26 mmHg, το αποτέλεσμα ελάττωσης της μέσης ενδοφθάλμιας πίεσης με οφθαλμικό διάλυμα τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL (με συντηρητικό polyquaternium-1) που χορηγείτο άπαξ ημερησίως, το πρωί, ήταν 8 mmHg και ισοδύναμο με εκείνο του οφθαλμικού διαλύματος τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL (με βενζαλκώνιο χλωριούχο ως συντηρητικό).

Τα κριτήρια ένταξης ήταν κοινά σε όλες τις μελέτες με εξαίρεση τα κριτήρια εισαγωγής της ενδοφθάλμιας πίεσης και την απόκριση σε προηγούμενη θεραπεία. Η κλινική ανάπτυξη του οφθαλμικού διαλύματος τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL περιελάμβανε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία και ασθενείς υπό θεραπεία. Μη επαρκής απόκριση σε μονοθεραπεία δεν ήταν κριτήριο ένταξης.

Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η βραδινή χορήγηση δόσης μπορεί να έχει κάποια πλεονεκτήματα στην ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η άνεση του ασθενούς και η πιθανότητα που έχει αυτός να συμμορφωθεί όταν συνιστάται πρωινή χορήγηση δόσης έναντι βραδινής.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Η τραβοπρόστη και η τιμολόλη απορροφώνται μέσω του κερατοειδούς. Η τραβοπρόστη είναι ένα προφάρμακο στο οποίο συμβαίνει ταχεία υδρόλυση του εστέρα μέσω του κερατοειδούς στο δραστικό ελεύθερο οξύ. Μετά από χορήγηση του οφθαλμικού διαλύματος τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL άπαξ ημερησίως σε υγιή άτομα (N=22) επί 5 ημέρες, δεν ήταν δυνατός ο ποσοτικός προσδιορισμός του ελεύθερου οξέος της τραβοπρόστης σε δείγματα πλάσματος από την πλειοψηφία των ατόμων (94,4%) και γενικά δεν ήταν ανιχνεύσιμο μία ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης. Όταν ήταν μετρήσιμο ( 0,01 ng/ml, το όριο για ποσοτικό προσδιορισμό), οι συγκεντρώσεις κυμαίνονταν από 0,01 έως 0,03 ng/ml. Η μέση τιμή τιμολόλης σταθεράς κατάστασης Cmax ήταν 1,34 ng/ml και η Tmax ήταν περίπου 0,69 ώρες μετά τη χορήγηση του οφθαλμικού διαλύματος τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL άπαξ ημερησίως.

Κατανομή

Το ελεύθερο οξύ της τραβοπρόστης μπορεί να μετρηθεί στο υδατοειδές υγρό κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ωρών σε ζώα και στο ανθρώπινο πλάσμα μόνο κατά τη διάρκεια της πρώτης ώρας μετά την οφθαλμική χορήγηση του οφθαλμικού διαλύματος τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL. Η τιμολόλη μπορεί να μετρηθεί στο υδατοειδές υγρό του ανθρώπου μετά από την οφθαλμική χορήγηση τιμολόλης και στο πλάσμα έως και 12 ώρες μετά την οφθαλμική χορήγηση οφθαλμικού διαλύματος τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL.

Βιομετατροπή

Ο μεταβολισμός αποτελεί την κύρια οδό αποβολής τόσο της τραβοπρόστης όσο και του δραστικού ελεύθερου οξέος. Οι συστηματικές μεταβολικές οδοί είναι ανάλογες με αυτές των ενδογενών προσταγλανδινών F2α οι οποίες χαρακτηρίζονται από αναγωγή του διπλού δεσμού στη θέση 13-14, οξείδωση στη θέση 15-hydroxyl και διαχωρισμό της άνω πλευρικής αλύσου στη θέση -oxidative.

Η τιμολόλη μεταβολίζεται μέσω δύο οδών. Η μία οδός δίνει μία πλευρική αλυσίδα αιθανολαμίνης στο δακτύλιο θειαδιαζόλης και η άλλη δίνει μία αιθανολική πλευρική αλυσίδα στο άζωτο morpholine και μία δεύτερη παρόμοια πλευρική αλυσίδα με μία καρβονυλομάδα παρακείμενη στο άζωτο. Η τιμή t1/2 τιμολόλης του πλάσματος είναι 4 ώρες μετά την οφθαλμική χορήγηση του οφθαλμικού διαλύματος τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL.

Αποβολή

Το ελεύθερο οξύ της τραβοπρόστης και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς.
Ποσότητα μικρότερη από 2% μίας οφθαλμικής δόσης τραβοπρόστης ανακτήθηκε στα ούρα ως ελεύθερο οξύ. Η τιμολόλη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς. Περίπου 20% μίας δόσης τιμολόλης απεκκρίνεται στα ούρα αναλλοίωτη και το υπόλοιπο απεκκρίνεται στα ούρα ως μεταβολίτες.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε πιθήκους, η χορήγηση οφθαλμικού διαλύματος τραβοπρόστης και τιμολόλης 40 μικρογραμμάρια/mL+ 5 mg/ mL δύο φορές ημερησίως φάνηκε ότι προκαλεί αύξηση της μεσοβλεφάριας σχισμής και ότι αυξάνει τη χρώση της ίριδας με τρόπο ανάλογο με εκείνον που παρατηρήθηκε με οφθαλμική χορήγηση προστανοειδών.

Τραβοπρόστη

Τοπική οφθαλμική χορήγηση τραβοπρόστης σε πιθήκους σε συγκεντρώσεις έως και 0,012% στο δεξιό οφθαλμό, δύο φορές ημερησίως επί ένα έτος, δεν προκάλεσε συστηματική τοξικότητα.

Μελέτες τοξικότητας επί της αναπαραγωγικής ικανότητας έχουν γίνει με την τραβοπρόστη σε αρουραίους, ποντίκια και κουνέλια δια της συστηματικής οδού. Τα ευρήματα σχετίζονται με τη δραστικότητα του αγωνιστή του υποδοχέα FP στη μήτρα, με πρώιμη θνησιμότητα των εμβρύων, απώλεια μετά την εμφύτευση, τοξικότητα επί των εμβρύων. Σε εγκυμονούντες αρουραίους, η συστηματική χορήγηση της τραβοπρόστης σε δόσεις πάνω από 200 φορές μεγαλύτερες από την κλινική δόση, κατά την περίοδο της οργανογένεσης, κατέληξε σε αυξημένο ποσοστό διαμαρτιών. Μετρήθηκαν χαμηλά επίπεδα ραδιενέργειας στο αμνιακό υγρό και σε ιστούς εμβρύων σε εγκυμονούντες αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε 3H-τραβοπρόστη. Μελέτες αναπαραγωγής και ανάπτυξης έδειξαν έντονη επίδραση επί της απώλειας εμβρύων με υψηλό ποσοστό να παρατηρείται σε αρουραίους και ποντίκια (180 pg/ml και 30 pg/ml πλάσματος αντίστοιχα) σε εκθέσεις 1,2 έως 6 φορές μεγαλύτερες από την κλινική έκθεση (έως και 25 pg/ml).

Τιμολόλη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο με την τιμολόλη για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Μελέτες τοξικότητας επί της αναπαραγωγικής ικανότητας με την τιμολόλη έδειξαν καθυστερημένη οστεοποίηση του εμβρύου σε αρουραίους χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες στη μεταγεννητική ανάπτυξη (7.000 φορές μεγαλύτερη από την κλινική δόση) και αυξημένες απορροφήσεις εμβρύων σε κουνέλια (14.000 φορές μεγαλύτερη από την κλινική δόση).

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Βenzalkonium chloride, macrogolglycerol hydroxystearate, propylene glycol, mannitol, disodium edetate, sodium chloride, boric acid, sodium hydroxide/ hydrochloric acid, water for injection.

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

28 ημέρες σε θερμοκρασία ≤25 ˚C μετά το πρώτο άνοιγμα.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2 ˚C - 8 ˚C (28 ημέρες σε θερμοκρασία ≤25 ˚C μετά το πρώτο άνοιγμα).

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

* Φιαλίδιο των 2,5 mL, με σταγονομετρικό ρύγχος και βιδωτό πώμα, όλα από πολυαιθυλένιο (PE).
* Φιαλίδιο των 2,5 mL, με σταγονομετρικό ρύγχος και βιδωτό πώμα, όλα από πολυπροπυλένιο (PP).

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Verisfield (UK) Ltd.

41 Chalton Street, London, NW1 1JD,

United Kingdom

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**