

הנדון: DUOTRAV
דואטרב, טיפות עיניים (תמיסה)

ברצוננו להודיעכם על עדכונים בעלונים לרופא לצרכן.

התכשיר רשום בישראל להתוויה הבאה:

Decrease of intraocular pressure (IOP) in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension who are insufficiently responsive to topical beta-blockers or prostaglandin analogues.

המרכיבים הפעילים:

TRAVOPROST 40 MCG/ML
TIMOLOL (AS MALEATE) 5 MG/ML

ברצוננו להודיעכם על עדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר בנדון.

העלונים מתבססים על העלון האירופאי, אנו מצרפים את העלון המלא לעיונכם עם סימון שינויים אשר מהווים החמרה (מסומנים **עם רקע צהוב**). שינויים אחרים לא מסומנים בעלון המצורף.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלו מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום.

בברכה,

דבי מיכאלי
רוקחת ממונה

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

DuoTrav

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of solution contains 40 micrograms of travoprost and 5 mg of timolol (as timolol maleate).

Excipient(s) with known effect:

Each ml of solution contains polyquaternium-1 (POLYQUAD) 10 microgram, propylene glycol 7.5 mg, polyoxyethylene hydrogenated castor oil 40 1.0 mg (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Ophthalmic solution (eye drops).

Clear, colourless solution

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Decrease of intraocular pressure (IOP) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension who are insufficiently responsive to topical beta-blockers or prostaglandin analogues (see section- 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Use in adults, including the elderly

The dose is one drop of DuoTrav in the conjunctival sac of the affected eye(s) once daily, in the morning or evening. It should be administered at the same time each day.

If a dose is missed, treatment should be continued with the next dose as planned. The dose should not exceed one drop in the affected eye(s) daily.

Special populations

Hepatic and renal impairment

No studies have been conducted with DuoTrav or with timolol 5 mg/ml eye drops in patients with hepatic or renal impairment.

Travoprost has been studied in patients with mild to severe hepatic impairment and in patients with mild to severe renal impairment (creatinine clearance as low as 14 mL/min). No dose adjustment was necessary in these patients.

Patients with hepatic or renal impairment are unlikely to require dose adjustment with DuoTrav (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of DuoTrav in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration For

ocular use.

The patient should remove the protective overwrap immediately prior to initial use. To prevent contamination of the dropper tip and solution, care must be taken not to touch the eyelids, surrounding areas or other surfaces with the dropper tip of the bottle.

When nasolacrimal occlusion is used or the eyelids are closed for 2 minutes, systemic absorption is reduced. This may result in a decrease in systemic side effects and an increase in local activity (see section 4.4).

If more than one topical ophthalmic medicinal product is being used, the medicinal products must be administered at least 5 minutes apart (see section 4.5).

When substituting another ophthalmic antiglaucoma medicinal product with DuoTrav, the other medicinal product should be discontinued and DuoTrav should be started the following day.

Patients must be instructed to remove soft contact lenses prior to application of DuoTrav and wait 15 minutes after instillation of the dose before reinsertion (see section 4.4).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances, or to any of the excipients listed in section 6.1.

Hypersensitivity to other beta blockers.

Reactive airway disease including bronchial asthma, or a history of bronchial asthma, severe chronic obstructive pulmonary disease.

Sinus bradycardia, sick sinus syndrome, including sino-atrial block, second or third-degree atrioventricular block not controlled with pacemaker. Overt cardiac failure, cardiogenic shock. Severe allergic rhinitis and corneal dystrophies.

4.4 Special warnings and precautions for use

Systemic effects

Like other topically applied ophthalmic agents, travoprost and timolol are absorbed systemically. Due to the beta-adrenergic component, timolol, the same types of cardiovascular, pulmonary and other adverse reactions seen with systemic beta- adrenergic blocking medicinal products may occur. The incidence of systemic ADRs after topical ophthalmic administration is lower than for systemic administration. For information on how to reduce systemic absorption, see section 4.2.

Cardiac disorders

In patients with cardiovascular diseases (e.g. coronary heart disease, Prinzmetal's angina and cardiac failure) and hypotension, therapy with beta blockers should be critically assessed and therapy with other active substances should be considered. Patients with cardiovascular diseases should be watched for signs of deterioration of these diseases and of adverse reactions.

Due to their negative effect on conduction time, betablockers should only be given with caution to patients with first degree heart block.

Vascular disorders

Patients with severe peripheral circulatory disturbance/disorders (i.e. severe forms of Raynaud's disease or Raynaud's syndrome) should be treated with caution.

Respiratory disorders

Respiratory reactions, including death due to bronchospasm in patients with asthma, have been reported following administration of some ophthalmic beta blockers.

DuoTrav should be used with caution, in patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and only if the potential benefit outweighs the potential risk.

Hypoglycaemia/diabetes

Beta blockers should be administered with caution in patients subject to spontaneous hypoglycaemia or in patients with labile diabetes, as beta blockers may mask the signs and symptoms of acute hypoglycaemia.

Muscle weakness

Beta- adrenergic blocking medicinal products have been reported to potentiate muscle weakness consistent with certain myasthenic symptoms (e.g. diplopia, ptosis and generalised weakness).

Corneal diseases

Ophthalmic beta blockers may induce dryness of eyes. Patients with corneal diseases should be treated with caution.

Choroidal detachment

Choroidal detachment has been reported with administration of aqueous suppressant therapy (e.g. timolol, acetazolamide) after filtration procedures.

Other beta-blocking agents

The effect on intra ocular pressure or the known effects of systemic beta blockade may be potentiated when timolol is given to patients already receiving a systemic beta- blocking medicinal product. The response of these patients should be closely observed. The use of two topical beta- adrenergic blocking agents is not recommended (see section 4.5).

Surgical anaesthesia

Beta-blocking ophthalmological preparations may block systemic beta-agonist effects, e.g. of adrenaline. The anaesthetist should be informed when the patient is receiving timolol.

Hyperthyroidism

Beta blockers may mask the signs of hyperthyroidism.

Skin contact

Prostaglandins and prostaglandin analogues are biologically active substances that may be absorbed through the skin. Women who are pregnant or attempting to become pregnant should exercise appropriate precautions to avoid direct exposure to the contents of the bottle. In the unlikely event of coming in contact with a substantial portion of the contents of the bottle, thoroughly cleanse the exposed area immediately.

Anaphylactic reactions

While taking beta-blockers, patients with a history of atopy or a history of severe anaphylactic reaction to a variety of allergens may be more reactive to repeated challenge with such allergens and unresponsive to the usual dose of adrenaline used to treat anaphylactic reactions.

Concomitant therapy

Timolol may interact with other medicinal products (see section 4.5). The use of two local prostaglandins is not recommended.

Ocular effects

Travoprost may gradually change the eye colour by increasing the number of melanosomes (pigment granules) in melanocytes. Before treatment is instituted, patients must be informed of the possibility of a permanent change in eye colour. Unilateral treatment can result in permanent heterochromia. The long term effects on the melanocytes and any consequences thereof are currently unknown. The change in iris colour occurs slowly and may not be noticeable for months to years. The change in eye colour has predominantly been seen in patients with mixed coloured irides, i.e. blue- brown, grey- brown, yellow- brown and green- brown; however, it has also been observed in patients with brown eyes. Typically, the brown pigmentation around the pupil spreads concentrically towards the periphery in affected eyes, but the entire iris or parts of it may become more brownish. After discontinuation of therapy, no further increase in brown iris pigment has been observed. In controlled clinical trials, periorbital and/or eyelid skin darkening in association with the use of travoprost has been reported.

Periorbital and lid changes, including deepening of the eyelid sulcus have been observed with prostaglandin analogues.

Travoprost may gradually change eyelashes in the treated eye(s); these changes were observed in about half of the patients in clinical trials and include: increased length, thickness, pigmentation, and/or number of lashes. The mechanism of eyelash changes and their long-term consequences are currently unknown.

Travoprost has been shown to cause slight enlargement of the palpebral fissure in studies in the monkey. However, this effect was not observed during the clinical trials and is considered to be species specific.

There is no experience of DuoTrav in inflammatory ocular conditions, nor in neovascular, angle- closure, narrow-angle or congenital glaucoma and only limited experience in thyroid eye disease, in open-angle glaucoma of pseudophakic patients and in pigmentary or pseudoexfoliative glaucoma.

Macular oedema has been reported during treatment with prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogues. Caution is recommended when using DuoTrav in aphakic patients, pseudophakic patients with a torn posterior lens capsule or anterior chamber lenses, or in patients with known risk factors for cystoid macular oedema.

In patients with known predisposing risk factors for iritis/uveitis, and in patients with active intraocular inflammation, DuoTrav can be used with caution.

Excipients

DuoTrav contains propylene glycol which may cause skin irritation.

DuoTrav contains polyoxyethylene hydrogenated castor oil 40 which may cause skin reactions.

Patients must be instructed to remove contact lenses prior to application of DuoTrav and wait 15 minutes after instillation of the dose before reinsertion (see section 4.2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No specific drug interaction studies have been performed with travoprost or timolol.

There is a potential for additive effects resulting in hypotension and/or marked bradycardia when ophthalmic beta-blocker solution is administered concomitantly with oral calcium channel blockers, beta adrenergic blocking agents, antiarrhythmics (including amiodarone), digitalis glycosides, parasympathomimetics or guanethidine.

The hypertensive reaction to sudden withdrawal of clonidine can be potentiated when taking beta-blockers.

Potentiated systemic beta-blockade (e.g., decreased heart rate, depression) has been reported during combined treatment with CYP2D6 inhibitors (e.g. quinidine, fluoxetine, paroxetine) and timolol.

Mydriasis resulting from concomitant use of ophthalmic beta blockers and adrenaline (epinephrine) has been reported occasionally.

Beta blockers may increase the hypoglycaemic effect of antidiabetic medicinal products. Beta blockers can mask the signs and symptoms of hypoglycaemia (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception

DuoTrav must not be used in women of child-bearing age/potential unless adequate contraceptive measures are in place (see section 5.3).

Pregnancy

Travoprost has harmful pharmacological effects on pregnancy and/or the foetus/newborn child.

There are no or limited amount of data from the use of DuoTrav or the individual components in pregnant women. Timolol should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Epidemiological studies have not revealed malformative effects but show a risk for intrauterine growth retardation when beta-blockers are administered by the oral route. In addition, signs and symptoms of beta-blockade (e.g. bradycardia, hypotension, respiratory distress and hypoglycaemia) have been observed in the neonate when beta-blockers have been administered until delivery. If DuoTrav is administered until delivery, the neonate should be carefully monitored during the first days of life.

DuoTrav should not be used during pregnancy unless clearly necessary. For information on how to reduce systemic absorption, see section 4.2.

Breast-feeding

It is unknown whether travoprost from eye drops is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of travoprost and metabolites in breast milk. Timolol is excreted in breast milk and has the potential to cause serious adverse reactions in the breast-fed infant. However, at therapeutic doses of timolol in eye drops it is not likely that sufficient amounts would be present in breast milk to produce clinical symptoms of beta-blockade in the infant. For information on how to reduce systemic absorption, see section 4.2.

The use of DuoTrav by breast-feeding women is not recommended.

Fertility

There are no data on the effects of DuoTrav on human fertility. Animal studies showed no effect of travoprost on fertility at doses up to 75 times the maximum recommended human ocular dose, whereas no relevant effect of timolol was noted at this dose level.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

DuoTrav has minor influence on the ability to drive and use machines.

As with any eye drops, temporary blurred vision or other visual disturbances may occur. If blurred vision occurs at instillation, the patient must wait until the vision clears before driving or using machines.

DuoTrav may also cause hallucinations, dizziness, nervousness and/or fatigue (see section 4.8) which may affect the ability to drive and use machines. Patients should be advised not to drive and use machines if these symptoms occur.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In clinical studies involving 2,170 patients treated with DuoTrav the most frequently reported treatment-related adverse reaction was ocular hyperaemia (12.0%).

Tabulated summary of adverse reactions

The adverse reactions listed in the table below were observed in clinical studies or with post-marketing experience. They are ranked according to system organ class and classified according to the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), or not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in decreasing order of seriousness.

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity
Psychiatric disorders	Rare	Nervousness
	Not known	Hallucinations*, Depression
Nervous system disorders	Uncommon	Dizziness, headache
	Not known	Cerebrovascular accident, syncope, paraesthesia
Eye disorders	Very common	Ocular hyperaemia
	Common	Punctate keratitis, eye pain, visual disturbance, vision blurred, dry eye, eye pruritus, ocular discomfort, eye irritation
	Uncommon	Keratitis, iritis, conjunctivitis, anterior chamber inflammation, blepharitis, photophobia, visual acuity reduced, asthenopia, eye swelling, lacrimation increased, erythema of eyelid, growth of eyelashes, eye allergy, conjunctival oedema, eyelid oedema

	Rare	Corneal erosion, meibomianitis, conjunctival haemorrhage, eyelid margin crusting, trichiasis, distichiasis.
	Not known	Macular oedema, eyelid ptosis, lid sulcus deepened, iris hyperpigmentation, corneal disorder.
Cardiac disorders	Uncommon	Bradycardia.
	Rare	Arrhythmia, heart rate irregular.
	Not known	Cardiac failure, tachycardia, chest pain, palpitations.
Vascular disorders	Uncommon	Hypertension, hypotension.
	Not known	Oedema peripheral
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	Dyspnoea, postnasal drip.
	Rare	Dysphonia, bronchospasm, cough, throat irritation, oropharyngeal pain, nasal discomfort.
	Not known	Asthma.
Gastrointestinal disorders	Not known	Dysgeusia.
Hepatobiliary disorders	Rare	Alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased.
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Dermatitis contact, hypertrichosis, skin hyperpigmentation (periocular).
	Rare	Urticaria, skin discolouration, alopecia.
	Not known	Rash.
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Rare	Pain in extremity.
Renal and urinary disorders	Rare	Chromaturia.
General disorders and administration site conditions	Rare	Thirst, fatigue.

* adverse reactions observed with timolol.

Additional adverse reactions that have been seen with one of the active substances and may potentially occur with DuoTrav:

Travoprost

System organ class	MedDRA preferred term
Immune system disorders	Seasonal allergy
Psychiatric disorders	Anxiety, insomnia
Eye disorders	Uveitis, conjunctival follicles, eye discharge, periorbital oedema, eyelids pruritus, ectropion, cataract, iridocyclitis, ophthalmic herpes simplex, eye inflammation, photopsia, eczema eyelids, halo vision, hypoaesthesia eye, anterior chamber pigmentation, mydriasis, eyelash hyperpigmentation, eyelash thickening, visual field defect
Ear and labyrinth disorders	Vertigo, tinnitus
Vascular disorders	Blood pressure diastolic decreased, blood pressure systolic increased
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Asthma aggravated, rhinitis allergic, epistaxis, respiratory disorder, nasal congestion, nasal dryness
Gastrointestinal disorders	Peptic ulcer reactivated, gastrointestinal disorder, diarrhoea, constipation, dry mouth, abdominal pain, nausea, vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin exfoliation, hair texture abnormal, dermatitis allergic, hair colour changes, madarosis, pruritus, hair growth abnormal, erythema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain, arthralgia
Renal and urinary disorders	Dysuria, urinary incontinence
General disorders and administration site conditions	Asthenia
Investigations	Prostatic specific antigen increased

Timolol

Like other topically applied ophthalmic medicinal products, timolol is absorbed into the systemic circulation. This may cause undesirable effects similar to those seen with systemic beta-blocking agents. Additional listed adverse reactions include reactions seen within the class of ophthalmic beta-blockers. The incidence of systemic ADRs after topical ophthalmic administration is lower than for systemic administration. For information on how to reduce systemic absorption, see section 4.2.

System organ class	MedDRA preferred term
Immune system disorders	Systemic allergic reactions including angioedema, urticaria, localized and generalized rash, pruritus, anaphylaxis.
Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia.
Psychiatric disorders	Hallucinations, insomnia, nightmares,
Nervous system disorders	Cerebral ischaemia, increases in signs and symptoms of myasthenia gravis.
Eye disorders	Signs and symptoms of ocular irritation (e.g. burning, stinging, itching, tearing, redness), choroidal detachment following filtration surgery (see section 4.4), decreased corneal sensitivity, diplopia.
Cardiac disorders	Oedema, congestive heart failure, atrioventricular block, cardiac arrest.
Vascular disorders	Raynaud's phenomenon, cold hands and feet.
Gastrointestinal disorders	Nausea, dyspepsia, diarrhea, dry mouth, abdominal pain, vomiting.
Skin and subcutaneous tissue disorders	Psoriasiform rash or exacerbation of psoriasis.
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia.
Reproductive system and breast disorders	Sexual dysfunction, decreased libido.
General disorders and administration site conditions	Asthenia.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<https://sideeffects.health.gov.il/>

4.9 Overdose

A topical overdose with DuoTrav is not likely to occur or to be associated with toxicity.

In case of accidental ingestion, symptoms of overdose from systemic beta blockade may include bradycardia, hypotension, bronchospasm and heart failure.

If overdose with DuoTrav occurs, treatment should be symptomatic and supportive. Timolol does not dialyse readily.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Ophthalmologicals; Antiglaucoma preparations and miotics. ATC code: S01ED51.

Mechanism of action

DuoTrav contains two active substances: travoprost and timolol maleate. These two components lower intraocular pressure by complementary mechanisms of action and the combined effect results in additional IOP reduction compared to either compound alone.

Travoprost, a prostaglandin F_{2α} analogue, is a full agonist which is highly selective and has a high affinity for the prostaglandin FP receptor, and reduces the intraocular pressure by increasing the outflow of aqueous humour via trabecular meshwork and uveoscleral pathways. Reduction of IOP in man starts within approximately 2 hours after administration and maximum effect is reached after 12 hours. Significant lowering of intraocular pressure can be maintained for periods exceeding 24 hours with a single dose.

Timolol is a non-selective adrenergic blocking agent that has no intrinsic sympathomimetic, direct myocardial depressant or membrane-stabilising activity. Tonography and fluorophotometry studies in man suggest that its predominant action is related to reduced aqueous humour formation and a slight increase in outflow facility.

Secondary pharmacology

Travoprost significantly increased optic nerve head blood flow in rabbits following 7 days of topical ocular administration (1.4 micrograms, once-daily).

Pharmacodynamic effects

Clinical effects

In a twelve-month, controlled clinical study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension and baseline mean IOP of 25 to 27 mmHg, the mean IOP-lowering effect of DuoTrav dosed once-daily in the morning was 8 to 10 mmHg. The non-inferiority of DuoTrav as compared to latanoprost 50 micrograms/ml + timolol 5 mg/ml in the mean IOP reduction was demonstrated across all time-points at all visits.

In a three-month, controlled clinical study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension and baseline mean IOP of 27 to 30 mmHg, the mean IOP-lowering effect of DuoTrav dosed once-daily in the morning was 9 to 12 mmHg, and was up to 2 mmHg greater than that of travoprost 40 micrograms/ml dosed once-daily in the evening and 2 to 3 mmHg greater than that of timolol 5 mg/ml dosed twice daily. A statistically superior reduction in morning mean IOP (8:00, 24 hours after the last dose of DuoTrav) was observed compared to travoprost at all visits throughout the study.

In two three-month, controlled clinical studies in patients with open-angle glaucoma or ocular

hypertension and baseline mean IOP of 23 to 26 mmHg, the mean IOP-lowering effect of DuoTrav dosed once-daily in the morning was 7 to 9 mmHg. Mean IOP reductions were non-inferior, although numerically lower, to those achieved by concomitant therapy with travoprost 40 micrograms/ml dosed once-daily in the evening and timolol 5 mg/ml dosed once-daily in the morning.

In a 6-week, controlled clinical study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension and baseline mean IOP of 24 to 26 mmHg, the mean IOP-lowering effect of DuoTrav (polyquaternium-1-preserved) dosed once-daily in the morning was 8 mmHg and equivalent to that of DuoTrav (benzalkonium chloride-preserved).

Inclusion criteria were common across the studies, with the exception of the IOP entry criteria and response to previous IOP therapy. The clinical development of DuoTrav included both patients naive and on therapy. Insufficient responsiveness to monotherapy was not an inclusion criterion.

Existing data suggest that evening dosing might have some advantages as regards mean IOP reduction. Consideration should be given to patient convenience and their likely compliance when recommending morning vs. evening dosing.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Travoprost and timolol are absorbed through the cornea. Travoprost is a prodrug that undergoes rapid ester hydrolysis in the cornea to the active free acid. Following once daily administration of DuoTrav PQ in healthy subjects (N= 22) for 5 days, travoprost free acid was not quantifiable in plasma samples from the majority of subjects (94.4%) and generally was not detectable one hour after dosing. When measurable (≥ 0.01 ng/ml, the assay limit of quantitation), concentrations ranged from 0.01 to 0.03 ng/ml. The mean timolol steady-state C_{max} was 1.34 ng/ml and T_{max} was approximately 0.69 hours after once-daily administration of DuoTrav.

Distribution

Travoprost free acid can be measured in the aqueous humour during the first few hours in animals and in human plasma only during the first hour after ocular administration of DuoTrav. Timolol can be measured in human aqueous humour after ocular administration of timolol and in plasma for up to 12 hours after ocular administration of DuoTrav.

Biotransformation

Metabolism is the major route of elimination of both travoprost and the active free acid. The systemic metabolic pathways parallel those of endogenous prostaglandin $F_{2\alpha}$ which are characterised by reduction of the 13-14 double bond, oxidation of the 15-hydroxyl and β -oxidative cleavages of the upper side chain.

Timolol is metabolised by two pathways. One route yields an ethanolamine side chain on the thiadiazole ring and the other gives an ethanolic side chain on the morpholine nitrogen and a second similar side chain with a carbonyl group adjacent to the nitrogen. The plasma $t_{1/2}$ of timolol is 4 hours after ocular administration of DuoTrav.

Elimination

Travoprost free acid and its metabolites are mainly excreted by the kidneys. Less than 2% of an

ocular dose of travoprost was recovered in urine as free acid. Timolol and its metabolites are primarily excreted by the kidneys. Approximately 20% of a timolol dose is excreted in the urine unchanged and the remainder excreted in urine as metabolites.

5.3 Preclinical safety data

In monkeys, administration of DuoTrav twice-daily was shown to induce increased palpebral fissure and to increase iris pigmentation similar to that observed with ocular administration of prostanoids.

DuoTrav preserved with polyquaternium-1 induced minimal ocular surface toxicity, compared to eye drops preserved with benzalkonium chloride, on cultured human corneal cells and following topical ocular administration in rabbits.

Travoprost

Topical ocular administration of travoprost to monkeys at concentrations of up to 0.012% to the right eye, twice daily for one year resulted in no systemic toxicity.

Reproduction toxicity studies with travoprost have been undertaken in rats, mice and rabbits using the systemic route. Findings are related to FP receptor agonist activity in uterus with early embryolethality, post-implantation loss and foetotoxicity. In pregnant rats, systemic administration of travoprost at doses more than 200 times the clinical dose during the period of organogenesis resulted in an increased incidence of malformations. Low levels of radioactivity were measured in amniotic fluid and foetal tissues of pregnant rats administered ³H-travoprost. Reproduction and development studies have demonstrated a potent effect on foetal loss with a high rate observed in rats and mice (180 pg/ml and 30 pg/ml plasma, respectively) at exposures 1.2 to 6 times the clinical exposure (up to 25 pg/ml).

Timolol

Non-clinical data revealed no special hazard for humans with timolol based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential. Reproduction toxicity studies with timolol showed delayed foetal ossification in rats with no adverse effects on postnatal development (7000 times the clinical dose) and increased foetal resorptions in rabbits (14000 times the clinical dose).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Propylene glycol

Boric acid

Mannitol

Sodium chloride

Polyoxyethylene hydrogenated Castor oil 40 (HCO-40)

Polyquaternium-1

Sodium hydroxide and/ or hydrochloric acid (for pH adjustment)

Purified water.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

Discard 4 weeks after first opening.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

6.5 Nature and contents of container

2.5 mL oval syndiotactic polypropylene (sPP) bottle with a PP dispensing plug with PP closure, presented in an overwrap.

Pack size of 1 bottle.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. DRUG REGISTRATION NUMBER

144 33 31764

8. LICENSE HOLDER AND IMPORTER

NOVARTIS ISRAEL LTD

P.O.B 7126, Tel Aviv

Revised in Dec 2020

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

דואטרב

טיפות עיניים (תמיסה)

הרכב:

חומרים פעילים: טרבופרוסט (Travoprost) 40 mcg/ mL ,
טימולול כמלאט (Timolol as maleate) 5 mg/mL
לרשימת החומרים הבלתי פעילים בתכשיר ראה סעיף 6 – "מידע נוסף" וסעיף 2 – "מידע חשוב על חלק ממרכיבי התרופה".

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

שמור עלון זה, ייתכן ותצטרך לעיין בו שוב.

תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

1. למה מיועדת התרופה?

להפחתת לחץ תוך עיני במצבים של גלאוקומה פתוחת זווית או יתר לחץ דם תוך עיני אשר אינם מגיבים באופן מלא לחוסמי בטא מקומיים או לאנלוגים של פרוסטגלנדינים.

קבוצה תרפויטית:

טרבופרוסט – פרוסטגלנדין אנלוג, העובד על ידי הגדלת הזרימה החוצה של נוזל מימי מהעין וכך מפחית לחץ עיני.
טימולול (כמלאט) - חוסם בטא, אשר פועל על ידי הפחתת הייצור של הנוזל בתוך העין.
שני החומרים פועלים יחד כדי להפחית את הלחץ בתוך העין.

2. לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לטרבופרוסט, פרוסטגלנדינים, טימולול, חוסמי בטא או לאחד ממרכיבי התרופה האחרים (כמפורט בסעיף 6).
- הנך מניקה.
- הנך סובל או סבלת בעבר מבעיות נשימה כגון אסתמה או דלקת סמפונות חסימתית כרונית חמורה (מחלת ריאות חמורה העלולה לגרום לצפצופים, קשיי נשימה ו/או שיעול מתמשך) או בעיות נשימה אחרות.
- הנך סובל מקדחת השחת חמורה.
- יש לך קצב לב איטי, אי ספיקת לב או הפרעה בקצב הלב (קצב לב לא סדיר).
- הנך סובל מעכירות בפני השטח של העין.

יש להתייעץ עם הרופא אם אחד מהמצבים הנ"ל מתייחס אליך.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול בדואטרב, ספר לרופא אם הנך סובל או סבלת בעבר מ-

- מחלת לב כלילית (התסמינים יכולים לכלול לחץ או כאבים בחזה, קוצר נשימה או מחנק), אי ספיקת לב, לחץ דם נמוך.
- הפרעות בקצב הלב, כגון קצב לב איטי.
- בעיות נשימה, אסתמה או מחלת ריאות חסימתית-כרונית.
- זרימת דם לקיחה (כגון מחלת ריינו Raynaud's disease או סינדרום ריינו Raynaud's syndrome).
- סוכרת (כיוון שטימולול עלול למסך סימנים ותסמינים של סוכר נמוך בדם).
- יתר פעילות של בלוטת התריס (תירואיד) (כיוון שטימולול עלול למסך סימנים ותסמינים של מחלת בלוטת התריס).
- מיאסתניה גרביס (חולשת שרירים עצבית כרונית).
- ניתוח קטרקט.
- דלקת בעין.

- אם הנך עומד לעבור ניתוח כלשהו, יש להודיע לרופא שאתה משתמש בדואטרב מכיוון שטימולול עלול לשנות את ההשפעה של תרופות מסוימות המשמשות בזמן הרדמה.
- אם אתה חווה תגובה אלרגית חמורה כלשהי (פריחה עורית, אדמומיות וגרד בעין) בזמן השימוש בדואטרב, ללא קשר לגורם, הטיפול באדרנלין עלול להיות פחות יעיל. לכן, בעת קבלת כל טיפול אחר, חשוב שתספר לרופא כי הנך משתמש בדואטרב.

דואטרב עלולה לשנות את צבע הקשתית (החלק הצבעוני של העין). שינוי זה עלול להיות בלתי הפיך.

דואטרב יכולה להביא לעלייה באורך, עובי, צבע ו/או מספרם של הריסים ויכולה לגרום לצמיחת שיער לא רגילה על העפעפיים.

טרבופרוסט עלול להיספג דרך העור ולכן אין להשתמש בו בנשים הרות או המנסות להיכנס להיריון. אם התרופה באה במגע עם העור, יש לשטוף אותה באופן מיידי.

ילדים ומתבגרים:

דואטרב אינה מיועדת לשימוש בילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18.
תגובות בין תרופתיות

דואטרב יכולה להשפיע או להיות מושפעת מתרופות אחרות שאתה משתמש (כולל טיפות עיניים אחרות לטיפול בגלאוקומה).

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח, או מתכנן לקחת:

- תרופות להפחתת לחץ דם

- תרופות ללב כולל כינידין (המשמש לטיפול בבעיות לב וסוגים מסוימים של מלריה)
- תכשירים לטיפול בסוכרת
- תכשירים נוגדי דיכאון: פלואוקסטין (fluoxetine) או פרוקסטין (paroxetine)

היריון, הנקה ופוריות

אם את בהיריון או מניקה, חושבת שאת בהיריון או מתכננת היריון, התייעצי עם הרופא טרם השימוש בתרופה זו.

אין להשתמש בדואטרב בהיריון, אלא אם הרופא חושב שזה הכרחי.

אם את בגיל הפוריות, עלייך להשתמש באמצעי מניעה מספקים בזמן השימוש בדואטרב.

אין להשתמש בדואטרב אם הנך מניקה. דואטרב עלולה לעבור לחלב אם.

נהיגה ושימוש במכונות

שימוש בדואטרב עלול לגרום לטשטוש בראייה לזמן מה לאחר השימוש. **דואטרב עלולה לגרום**

להזיות, סחרחורות, עצבנות או עייפות בחלק מהמטופלים.

אין לנהוג או להפעיל מכונות עד שכל אחת מתופעות אלו תחלוף.

מידע חשוב אודות חלק מהמרכיבים של התרופה

דואטרב מכילה hydrogenated castor oil 7.5 מ"ג/מ"ל של propylene glycol אשר עלולים לגרום לתגובות וגירוי בעור.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש בתכשיר תמיד בהתאם להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר.

המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד.

המינון המקובל בדרך כלל הוא: טיפה אחת בעין המטופלת פעם ביום (בבוקר או בערב).

יש להקפיד לקחת כל יום באותה שעה.

השתמש בדואטרב בשתי העיניים רק אם הרופא הנחה אותך לכך. יש להשתמש בדואטרב כטיפות עיניים בלבד.

אין לעבור על המנה המומלצת.

אין לבלוע! תרופה זו מיועדת לשימוש חיצוני בלבד.

אופן השימוש:



1



2



3



4

- מיד לפני השימוש בבקבוק בפעם הראשונה קרע לפתיחה את אריזת הביניים (איור 1), הוצא את הבקבוק ורשום את תאריך הפתיחה על גבי התווית.
- ודא שיש לך מראה בהישג יד.
- בכדי להימנע מזיהום, אין לתת לקצה הבקבוק לגעת במשטח כלשהו (כולל העין עצמה). יש לשמור על הבקבוק סגור היטב.
- ייתכן ובקבוק הטיפות אינו מלא; הדבר נועד לאפשר שליטה טובה יותר על קצב הטפטוף.
- כיצד להשתמש בטיפות: ראשית, רחץ את ידיך. הסר את הפקק. החזק את הבקבוק לכיוון מטה בין האגודל לאצבע המורה (איור 3). הטה את הראש לאחור. בעזרת האצבע המורה, משוך כלפי מטה את העפעף התחתון, ליצירת מעין "כיס" (איור 2). קרב את הבקבוק לעין והיעזר במראה במידה ועוזר. יש לטפטף את התרופה בעדינות כדי לשחרר טיפה אחת של **דואטרב** אל תוך ה"כיס" שנוצר (איור 2). עצום עינייך בעדינות. אין למצמץ. השאר בעיניים עצומות למשך 2 דקות.
- בנוסף להוראות שניתנו לעיל- מיד לאחר טפטוף הטיפות אל העין, לחץ באמצעות האצבע האמצעית על הפינה הפנימית של העין (איור 4). יש להמשיך בלחץ 2 דקות לאחר הטפטוף אל העין. פעולה זו עוזרת להימנע מספיגת התרופה אל תוך הגוף ובכך עוזרת למנוע תופעות לוואי.
- אם לא הצלחת לטפטף אל תוך העין – נסה שוב.
- אם עליך להשתמש ב**דואטרב** בשתי העיניים, חזור על כל הצעדים שלמעלה עבור העין השנייה.
- סגור את הבקבוק היטב מייד לאחר השימוש.
- לאחר השימוש בתרופה, שטוף היטב את ידיך בכדי לנקותן משאריות של תרופה.
- בכדי להימנע מהפצת זיהום, אין להשתמש באותו בקבוק של תרופה ליותר מאדם אחד. אין לפתוח את עטיפת הביניים עד שאתה צריך להשתמש בבקבוק.
- יש להשתמש ב**דואטרב** למשך הזמן שהרופא הנחה אותך.
- אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר עליך לשטוף את העין בעזרת מים פושרים. אין לטפטף אל העין טיפות נוספות עד שיגיע הזמן לנטילת המנה הבאה.
- אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך.

אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן המיועד, קח את המנה הבאה בזמן הרגיל והיוועץ ברופא. אין להשתמש במנה כפולה על מנת לפצות על המנה שנשכחה. אין לעבור את המינון של טיפה אחת ביום בעין המטופלת או בעיניים המטופלות. יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא. גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.

אם אתה מפסיק את נטילת התרופה ללא התייעצות עם הרופא, הדבר עלול להביא לכך שהלחץ בעין לא יהיה מבוקר, מה שעלול להוביל לאובדן ראייה.

אם אתה משתמש בטיפות עיניים אחרות בנוסף ל**דואוטרב**, יש להמתין לפחות 5 דקות בין נטילת **דואוטרב** וטיפות עיניים אחרות.

אם אתה מרכיב עדשות מגע רכות, אין להשתמש בטיפות כאשר העדשות בעיניים. לאחר השימוש בטיפות, יש להמתין 15 דקות לפני הרכבתן של העדשות בחזרה.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהנך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הנך זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש ב**דואוטרב** עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן. תוכל בדרך כלל להמשיך ולהשתמש בתרופה, אלא אם התופעות הן חמורות. אם אתה מודאג, פנה אל הרופא או הרוקח. אל תפסיק את השימוש בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.

תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common) – תופעות לוואי שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה:

תופעות בעין

אדמומיות בעין.

תופעות לוואי שכיחות (common) – תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100:

תופעות בעין

דלקת עם פגיעה בפני שטח העין, כאבי עיניים, טשטוש ראייה, הפרעה בראייה, יובש בעיניים, גרד בעין, אי נוחות בעין, סימנים ותסמינים של גירוי בעיניים (למשל, תחושות עקצוץ ושריפה בעין).

תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) – תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך

1,000:

תופעות בעין

דלקת של פני שטח העין, דלקת בעפעף, נפיחות הלחמית, צמיחה מוגברת של הריסים, דלקת הקשתית, דלקת בעין, רגישות לאור, פגיעה בראייה, עיניים עייפות, אלרגיה בעין, נפיחות העין, ייצור דמעות מוגבר, אדמומיות העפעף, שינוי בצבע העפעף, התכהות של העור (סביב העין).

תופעות כלליות

תגובות אלרגיות לחומר הפעיל, סחרחורת, כאבי ראש, עלייה או ירידה בלחץ הדם, קוצר נשימה, צמיחת יתר של השיער, טפטוף בחלק האחורי של הגרון, דלקת וגרד בעור, ירידה בקצב הלב.

תופעות לוואי נדירות (rare) – תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 10,000:

תופעות בעין

הידקקות של פני שטח העין, דלקת של בלוטות העפעף, קריעה של כלי דם בעין, שכבת גלד בעפעף, מיקום ריסיים בלתי שגרתי, צמיחה בלתי שגרתי של הריסיים.

תופעות כלליות

עצבנות, קצב לב לא סדיר, נשירת שיער, הפרעות בקול, קושי בנשימה, שיעול, גירוי בגרון, סרפדת, תוצאות בדיקת תפקודי כבד לא תקינות, שינוי גוון העור, צימאון, עייפות, אי נוחות בחלק הפנימי של האף, שתן כהה, כאבים בידיים וברגליים.

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):

תופעות בעין

עפעפיים נפולים (גורם לעיניים להיות סגורות למחצה), עיניים שקועות (העיניים נראות שקועות יותר), שינויים בצבע הקשתית (החלק הצבעוני של העין).

תופעות כלליות

פריחה, אי ספיקת לב, כאבים בחזה, שבץ, עלפון, דיכאון, אסתמה, עלייה בקצב לב, חוסר תחושה או הרגשת עקצוץ, דפיקות לב, נפיחות בגפיים תחתונות, טעם רע בפה.

בנוסף;

דואורב מכילה שילוב של שני חומרים פעילים, טרבופרוסט וטימולול. כמו תרופות אחרות לעיניים, טרבופרוסט וטימולול (חוסם בטא) נספגים לדם. הדבר יכול לגרום לתופעות לוואי דומות לאלו הנצפות במתן תרופות מסוג חוסמי בטא דרך הפה או בזריקה. שכיחות של תופעות לוואי לאחר שימוש בעיניים נמוכה בהשוואה למתן דרך הפה או בזריקה. תופעות הלוואי הרשומות מטה כוללות תגובות אשר נצפו בטיפול בתרופות מסוג חוסמי בטא כאשר ניתנות לטיפול בתופעות בעיניים או תגובות שנצפו במתן טרבופרוסט לבד:

תופעות בעיניים

דלקת בעפעף, דלקת בקרנית, התנתקות השכבה מתחת לרשתית המכילה כלי דם בעקבות ניתוח פילטרציה אשר עלולה להוביל להפרעות בראייה, ירידה ברגישות הקרנית, שחיקת הקרנית (נזק לשכבה הקדמית של גלגל העין), ראייה כפולה, הפרשות מהעין, נפיחות סביב העין, גרד בעפעף, הטיה של העפעפיים כלפי חוץ יחד עם אדמומיות, גירוי ועודף דמעות, טשטוש בראייה (סימני ערפול בעדשות העין), נפיחות של חלק מהעין (ענביה-uvea), אקזמה של העפעפיים, ראיית הילה (halo vision), ירידה בתחושה בעין, פיגמנטציה בתוך העין, אישונים מורחבים, שינויים בצבע הריסיים, שינויים במרקם הריסיים, שדה ראייה לא תקין.

תופעות כלליות

הפרעות באוזניים ובמבוך (האוזן הפנימית): סחרחורת המלווה בתחושה סיבובית, צלצולים באוזניים. לב וכלי דם: קצב לב איטי, דפיקות לב, בצקות (אגירת נוזלים), שינוי בדופק (קצב או מהירות), אי ספיקת לב (מחלת לב המלווה בקוצר נשימה ונפיחות של כפות הרגליים והרגליים עקב אגירת נוזלים), סוג מסוים של הפרעה בקצב הלב, התקף לב, לחץ דם נמוך, תופעת ריינו, ידיים ורגליים קרות, ירידה באספקת דם למוח.

דרכי נשימה: הצרות דרכי הנשימה בריאות (לרוב במטופלים עם מחלה קיימת), נזלת או גודש באף, התעטשויות (בגלל אלרגיה), קושי בנשימה, דימום מהאף, יובש באף.

מערכת העצבים ותופעות כלליות: קושי בשינה (נדודי שינה), סיטי לילה, אובדן זיכרון, **הזיות**, ירידה בכוח ובאנרגיה, חרדה (עודף לחץ רגשי).

מערכת העיכול: הפרעות טעם, בחילות, הפרעות עיכול, שלשול, יובש בפה, כאבי בטן, הקאות ועצירות.

אלרגיה: עלייה בתסמיני אלרגיה, תגובות אלרגיות כלליות כולל נפיחות מתחת לעור שיכולה לחול באזורים כגון הפנים והגפיים, ולגרום לחסימה של דרכי הנשימה מה שיכול לגרום לקושי בבליעה או בנשימה, פריחה כללית או מקומית, גרד, תגובה אלרגית פתאומית חמורה מסכנת חיים.

עור: פריחה בעור בעלת מראה לבן-כסוף (פריחה מסוג psoriasiform) או החמרה בפסוריאזיס, קילוף העור, מרקם לא רגיל של השיער, דלקת בעור המלווה בפריחה אדומה מגרדת, שינויים בצבע השיער, נשירה של ריסים, גרד, צמיחת שיער לא רגילה, אדמומיות בעור.

שרירים: הגברת סימנים ותסמינים של מיאסטניה גריס (הפרעה בשרירים), תחושות לא רגילות כגון דקירות, חולשת/עייפות שרירים, כאב שרירים שלא נגרם עקב פעילות גופנית, כאבים במפרקים. הפרעות בכליות ובמערכת השתן: קושי וכאב בעת מתן שתן, דליפה לא רצונית של שתן. מערכת הרבייה: אין אונות, ירידה בחשק המיני.

מטבוליזם: רמות נמוכות של סוכר בדם, עלייה בסמני סרטן בלוטת הערמונית.

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

דיווח על תופעות לוואי

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי,

או ע"י כניסה לקישור : <https://sideeffects.health.gov.il>

5. כיצד לאחסן את התרופה?

- **מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.**

- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה/ תוית. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- אין לאחסן מעל 25°C.
- לאחר הפתיחה הראשונה ניתן להשתמש במשך 4 שבועות על מנת למנוע סיכון לזיהומים. בכל פעם שאתה מתחיל להשתמש בבקבוק חדש רשום את תאריך הפתיחה על גבי התווית והקרטון.
- היוועץ ברוקח כיצד לזרוק את התרופות שאינן בשימוש יותר בכדי לעזור להגן על הסביבה.

6. מידע נוסף

נוסף על החומרים הפעילים התרופה מכילה גם:

Propylene Glycol, boric Acid, mannitol, sodium chloride, polyoxyethylene hydrogenated, Castor Oil 40 (HCO-40), Polyquaterium-1 Solution (equivalent to Polyquaterium-1), hydrochloric acid and/or sodium hydroxide (for pH adjustment) , purified Water.

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה

דואטרב היא תמיסה צלולה, חסרת צבע המסופקת בבקבוק פלסטיק בנפח של 2.5 מ"ל בעל פקק מוברג. הבקבוק ארוז בעטיפת אלומיניום.

בעל הרישום והיבואן וכתובתו: נוברטיס ישראל בע"מ, ת.ד. 7126, תל אביב.

נערך בדצמבר 2020

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות: 144 33 31764

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.