

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Travoprost/Timolol STADA 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 40 mikrogram travoprost och 5 mg timolol (som timololmaleat).

Hjälpämnen med känd effekt

En ml lösning innehåller 150 mikrogram bensalkoniumklorid och 5 mg makrogolglycerolhydroxistearat 40, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös vattenlösning, praktiskt taget fri från partiklar.

pH: 5,5 - 7,0

Osmolalitet: 252 - 308 mOsmol/ kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Travoprost/Timolol Stada är avsett för vuxna för att sänka intraokulärt tryck (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension då behandling med topikala betablockerare eller prostaglandinanaloger inte givit tillräcklig trycksänkning (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

Dosen är 1 droppe Travoprost/Timolol Stada i konjunktivalsäcken i det påverkade ögat/ögonen 1 gång dagligen (morgon eller kväll). Den bör tillföras vid samma tid varje dag.

Om en dos glöms bort bör behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat. Dosen bör inte överstiga 1 droppe per dag i det påverkade ögat (ögonen).

Särskilda populationer

Nedsatt lever- och njurfunktion

Inga studier med travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning eller timolol 5 mg/ml ögondroppar, lösning har utförts på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Travoprost har studerats på patienter med mild till svår leverfunktionsnedsättning och på patienter med mild till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ner till 14 ml/min). Någon dosjustering var ej nödvändig för dessa patienter.

Det är inte troligt att patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion behöver någon dosjustering med Travoprost/Timolol Stada (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

För användning i ögonen.

Patienten skall ta bort skyddshöljet i direkt anslutning till att ögondropparna används första gången. För att förhindra kontamination av droppspetsen skall försiktighet iakttas, så att droppspetsen inte kommer i kontakt med ögonlocken, kringliggande områden eller andra ytor.

När nasolakrimal ocklusion används eller när ögonlocken är slutna i 2 minuter reduceras systemisk absorptionen. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka den lokala aktiviteten (se avsnitt 4.4).

Om fler än ett ögondroppspreparat används skall läkemedlen tillföras med åtminstone 5 minuters mellanrum (se avsnitt 4.5).

När Travoprost/Timolol Stada ersätter ett annat glaukomläkemedel bör det första preparatet utsättas och behandling med Travoprost/Timolol Stada insättas dagen därpå.

Patienterna måste instrueras att ta ut mjuka kontaktlinser före användning av Travoprost/Timolol Stada och att vänta 15 minuter efter instillation av dosen innan kontaktlinserna sätts in igen (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra betablockerare.
- Reaktiv luftvägssjukdom inklusive bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuka sinus-syndrom, inklusive sinoatriellt block, atrioventrikulärt block (grad II eller III) som inte kontrolleras med pacemaker. Icke kompenserad hjärtinsufficiens, kardiogen chock.
- Allvarlig allergisk rinit och korneal dystrofi.

4.4 Varningar och försiktighet

Systemiska effekter

Som andra topiskt applicerade oftalmiska medel absorberas travoprost och timolol systemiskt. Beroende på den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma kardiovaskulära, pulmonella och andra biverkningar som med systemiska betablockerare uppträda. Förekomsten av systemiska biverkningar efter topikal oftalmisk administrering är lägre än vid systemisk tillförsel. För information om hur man reducerar den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Hjärtat

Hos patienter med hjärt-kärlsjukdomar (t.ex. kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni bör behandling med betablockerare bedömas kritiskt och behandling med andra aktiva

substanser bör övervägas. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar bör hållas under uppsikt beträffande tecken på försämring av dessa sjukdomar och biverkningar.

Eftersom betablockerare har negativ effekt på överledningstiden bör de endast ges med försiktighet till patienter med hjärtblock grad I.

Blodkärl

Patienter med svår störning/svåra sjukdomar i den perifera blodcirkulationen (dvs. svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) bör behandlas med försiktighet.

Andningsvägar

Respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall till följd av bronkialspasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betablockerare.

Travoprost/Timolol Stada bör användas med försiktighet till patienter med lindrig/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken.

Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter som kan drabbas av spontan hypoglykemi eller till patienter med labil diabetes, eftersom betablockerare kan maskera tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Muskelsvaghet

Betaadrenerga blockerare har rapporterats förstärka muskelsvaghet som är förenlig med vissa symtom på myasteni (t.ex. diplopi, ptos och generaliserad svaghet).

Sjukdomar i hornhinnan

Oftalmiska betablockerare kan orsaka torra ögon. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

Avlossning av åderhinnan

Avlossning av åderhinnan har rapporterats i samband med administrering av terapi som dämpar produktionen av kammervatten (t.ex. timolol, acetazolamid) efter filtrationsprocedurer.

Andra betablockerande medel

Effekten på det intraokulära trycket eller de kända effekterna av systemisk betablockad kan förstärkas när timolol ges till patienter som redan erhåller ett systemiskt betablockerande läkemedel.

Behandlingseffekten från dessa patienter bör observeras noga. Samtidig användning av två topikala betareceptorblockerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Kirurgisk anestesi

Betablockerande preparat för ögonsjukdomar kan blockera systemiska betastimulerande effekter, t.ex. hos adrenalin. Anestesiologen bör informeras om patienten erhåller timolol.

Hypertyreoidism

Betablockerare kan maskera tecken på hypertyreoidism.

Hudkontakt

Prostaglandiner och prostaglandinanaloger är biologiskt aktiva substanser som kan absorberas genom huden. Kvinnor som är gravida eller försöker bli gravida bör vidta lämpliga åtgärder för att undvika direkt kontakt med innehållet i flaskan. I det osannolika fallet att man utsätts för kontakt med en större del av innehållet i flaskan ska man noggrant rengöra den utsatta ytan omedelbart.

Anafylaktiska reaktioner

Under behandling med betablockerare kan patienter med atopi eller svåra anafylaktiska reaktioner mot en rad allergener i anamnesen svara kraftigare på upprepad stimulering med sådana allergener och svara dåligt på den normaldos av adrenalin som används vid behandling av anafylaktiska reaktioner.

Samtidig behandling

Timolol kan interagera med andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av två prostaglandiner lokalt rekommenderas ej.

Ögoneffekter

Travoprost kan gradvis förändra ögonfärgen genom att antalet melanosomer (pigmentkorn) ökar i melanocyterna. Innan behandling inleds måste patienterna informeras om möjligheten till denna permanenta förändring av ögonfärgen. Unilateral behandling kan leda till permanent heterokromi. Långtidseffekterna på melanocyterna och eventuella konsekvenser av dessa är för närvarande inte kända. Förändringen av färgen på iris sker långsamt och märks oftast inte förrän efter flera månader eller år. Färgförändringen har huvudsakligen uppstått hos patienter med blandad irisfärg, dvs. blå-brun, grå-brun, gul-brun och grön-brun. Förändring har dock också förekommit hos patienter med bruna ögon. Normalt sprids den bruna pigmenteringen runt pupillen koncentriskt mot periferin i det påverkade ögat, men hela iris eller delar av den kan bli mer brunfärgade. Efter utsättande av terapin har inga ytterligare bruna pigmenteringsförändringar observerats.

I kontrollerade kliniska prövningar har mörkfärgning av ögonlockshuden och/eller huden runt ögonen rapporterats vid användning av travoprost.

Förändringar runt ögat och av ögonlocket, inklusive fördjupning av ögonlocksfåran, har setts med prostaglandinanaloger.

Travoprost kan gradvis förändra ögonfransarna i det behandlade ögat/ögonen; dessa förändringar observerades hos ungefär hälften av patienterna i kliniska prövningar och innefattar: ökad längd, tjocklek, pigmentering och/eller ökat antal ögonfranshår. Mekanismerna bakom förändringarna av ögonfransarna liksom långtidseffekterna är inte kända.

Travoprost har visats orsaka en lätt förstoring av den palpebrala fissuren vid studier på apor. Denna effekt har dock inte uppstått under de kliniska prövningarna och betraktas som artspecifik.

Det finns ingen erfarenhet av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning vid ögoninflammationer, ej heller vid neovaskulärt glaukom, glaukom med slutna kammavinkel, trångvinkelglaukom eller kongenitalt glaukom och endast begränsad erfarenhet vid ögonsjukdom associerad med tyreoida, öppenvinkelglaukom hos pseudofakiska patienter och vid pigmentärt glaukom eller pseudoexfoliationsglaukom.

Makulaödem har rapporterats under behandling med prostaglandin $F_{2\alpha}$ -analoger. Travoprost/Timolol Stada bör användas med försiktighet vid behandling av patienter med afaki, pseudoafaki med sargad bakre linskapsel eller främrekammarlinser och av patienter med kända riskfaktorer för cystoid makulaödem.

Vid behandling av patienter med kända riskfaktorer för irit/uveit, och patienter med aktiv intraokulär inflammation, bör Travoprost/Timolol Stada användas med försiktighet.

Hjälpämnen

Travoprost/Timolol Stada innehåller bensalkoniumklorid.

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan.

Travoprost/Timolol Stada ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna.

Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

Bensalkoniumklorid är känt för att missfärga mjuka kontaktlinser. Läkemedlet bör inte komma i kontakt med mjuka kontaktlinser.

Patienterna måste instrueras att ta ut kontaktlinser före användning av Travoprost/Timolol Stada och att vänta i minst 15 minuter efter instillation av dosen innan kontaktlinserna sätts in igen (se avsnitt 4.2).

Travoprost/Timolol Stada innehåller makrogolglycerolhydroxistearat 40, som kan orsaka hudreaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med travoprost eller timolol.

Det föreligger en risk för potentierande effekter på hypotoni och/eller uttalad bradykardi när oftalmisk lösning med betablockerare används tillsammans med orala kalciumkanalblockerare, betareceptorblockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanetidin.

Den hypertensiva reaktionen på plötsligt utsättande av klonidin kan förstärkas av betablockerare.

Förstärkt systemisk betablockad (t.ex. sänkt hjärtfrekvens, depression) har rapporterats under kombinationsbehandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Mydriasis som ett resultat av samtidig användning av oftalmiska betablockerare och adrenalin (epinefrin) har rapporterats ibland.

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av antidiabetika. Betablockerare kan maskera tecken och symtom på hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/födelsekontroll

Travoprost/Timolol Stada skall ej användas av kvinnor i fertil ålder om inte tillfredsställande antikonception används (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Travoprost har skadliga farmakologiska effekter på graviditeten och/eller fostret/det nyfödda barnet.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning eller de enskilda komponenterna i gravida kvinnor. Timolol skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Epidemiologiska studier har inte avslöjat missbildningseffekter men visar en risk för intrauterin tillväxtretardation när betablockerare administreras peroralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossning. Om Travoprost/Timolol Stada administreras fram till förlossning bör det nyfödda barnet övervakas noga under de första levnadsdagarna.

Travoprost/Timolol Stada skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. För information om hur man reducerar den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Amning

Det är inte känt om travoprost från ögondroppar utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att travoprost och dess metaboliter passerar över i bröstmjolk. Timolol utsöndras i bröstmjolk och har potentialen att orsaka allvarliga biverkningar hos det ammade spädbarnet. Vid terapeutiska doser av

timolol i ögondroppar är det dock inte sannolikt att tillräckliga mängder skulle finnas i bröstmjölken för att ge kliniska symtom på betablockad hos spädbarnet. För information om hur man reducerar den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Användning av Travoprost/Timolol Stada under amning rekommenderas inte.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning på human fertilitet. Djurstudier visade ingen effekt av travoprost eller timolol på fertiliteten vid doser upp till 75 gånger den maximala rekommenderade okulära dosen till människa. Ingen relevant effekt av timolol noterades vid denna dosnivå

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Travoprost/Timolol Stada har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Som för andra ögondroppar kan övergående dimsyn eller andra synstörningar uppkomma. Om dimsyn uppstår vid instillation måste patienten vänta med att köra bil eller använda maskiner tills synen klarnat.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

I kliniska studier involverande 2 170 patienter som behandlades med travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning var den mest frekvent rapporterade behandlingsrelaterade biverkningen okulär hyperemi (12,0 %).

Summering i tabellform av biverkningar

Biverkningarna i tabellen nedan observerades i kliniska provningar eller efter marknadsföringen. De presenteras enligt organsystem och klassificeras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet.
Psykiska störningar	Sällsynta	Nervositet.
	Ingen känd	Depression.
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Yrsel, huvudvärk.
	Ingen känd	Cerebrovaskulära händelser, synkope, parestesier.
Ögon	Mycket vanliga	Okulär hyperemi.
	Vanliga	Punktuell keratit, ögonsmärtor, synstörningar, dimsyn, torra ögon, ögonklåda, obehag i ögonen, ögonirritation.
	Mindre vanliga	Keratit, irit, konjunktivit, inflammation i främre kammaren, blefarit, fotofobi, nedsatt synskärpa, astenopi, ögonsvullnad, ökad tårproduktion, ögonlockseryttem, tillväxt av ögonfransarna, ögonallergi, konjunktivalt ödem,

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
		ögonlocksödem.
	Sällsynta	Korneal erosion, meibomianit, konjunktival blödning, krustabildning i ögonlockskanten, trichiasis, distichiasis.
	Ingen känd	Makulaödem, ögonlocksptos, fördjupning av ögonlocksfåran, irishyperpigmentering, korneala sjukdomar.
Hjärtat	Mindre vanliga	Bradykardi.
	Sällsynta	Arytmi, oregelbunden hjärtfrekvens.
	Ingen känd	Hjärtinsufficiens, takykardi, bröstsmärta, palpitationer.
Blodkärl	Mindre vanliga	Hypertension, hypotension.
	Ingen känd	Perifera ödem.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné, postnasalt dropp.
	Sällsynta	Dysfoni, bronkialspasm, hosta, halsirritation, orofaryngeal smärta, näsobehag.
	Ingen känd	Astma.
Magtarmkanalen	Ingen känd	Dysgeusi.
Lever och gallvägar	Sällsynta	Alaninaminotransferasökning, aspartataminotransferasökning.
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Kontaktdermatit, hypertrikos, hyperpigmentering av huden (periokulärt).
	Sällsynta	Urtikaria, hudmissfärgning, alopeci.
	Ingen känd	Hudutslag.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Extremitetssmärta.
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Kromaturi.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Törst, trötthet.

Följande biverkningar har uppträtt med en av de aktiva substanserna och kan därför även uppstå med Travoprost/Timolol Stada:

Travoprost

Organsystem	Av MedDRA rekommenderad term
Immunsystemet	Säsongsbunden allergi.
Psykiska störningar	Oro, insomni.
Ögon	Uveit, konjunktivala folliklar, rinnande ögon, ödem runt ögonen, klåda på ögonlocken, ektropion, katarakt, iridocyklit, oftalmisk herpes simplex, ögoninflammation, fotopsi, eksem på

Organsystem	Av MedDRA rekommenderad term
	ögonlocken, haloeffekt, hypoestesi i ögat, pigmentering i främre kammaren, mydriasis, hyperpigmenterade ögonfransar, tätare ögonfransar, synfältsdefekt.
Öron och balansorgan	Vertigo, tinnitus.
Blodkär	Diastolisk blodtryckssänkning, systolisk blodtrycksökning.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Förvärrad astma, allergisk rinit, epistaxis, andningsbesvär, nästäppa, nasal torrhet.
Magtarmkanalen	Reaktiverat magsår, besvär från magtarmkanalen, diarré, förstoppning, muntorrhet, buksmärta, illamående, kräkningar.
Hud och subkutan vävnad	Hudfjällning, onormal hårkvalitet, allergisk dermatit, förändrad hårfärg, madarosis, klåda, onormal hårväxt, erytem.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta, artralgi.
Njurar och urinvägar	Dysuri, urininkontinens.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni.
Undersökningar	Förhöjning av prostataspecifikt antigen.

Timolol

Liksom andra topikalt applicerade oftalmiska läkemedel absorberas timolol i den systemiska cirkulationen. Detta kan ge biverkningar liknande de som ses med systemiska betablockerande medel. Ytterligare angivna biverkningar inkluderar reaktioner som ses inom klassen oftalmiska betablockerare. Förekomsten av systemiska biverkningar efter topikal oftalmisk administrering är lägre än för systemisk administrering. För information om hur man reducerar den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Organsystem	Av MedDRA rekommenderad term
Immunsystemet	Systemiska allergiska reaktioner inklusive angioödem, urtikaria, lokaliserat och generaliserat utslag, klåda, anafylaxi.
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi.
Psykiska störningar	Insomni, mardrömmar, minnesförlust, hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	Cerebral ischemi, ökat antal tecken och symtom på myasthenia gravis.
Ögon	Tecken och symtom på ögonirritation (t.ex. sveda, smärta, klåda, tårbildning, rodnad), koroidal avlossning efter filtrationskirurgi (se 4.4 Varningar och försiktighet), nedsatt korneal känslighet, diplopi.
Hjärtat	Ödem, kongestiv hjärtsvikt, atrioventrikulärt block, hjärtstillestånd.

Organsystem	Av MedDRA rekommenderad term
Blodkärl	Raynauds fenomen, kalla händer och fötter
Magtarmkanalen	Illamående, dyspepsi, diarré, muntorrhet, buksmärta, kräkningar.
Hud och subkutan vävnad	Psoriasisliknande utslag eller förvärrad psoriasis.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi.
Reproduktionssystem och bröstkörtel	Sexuell dysfunktion, nedsatt sexualdrift.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det är osannolikt att en topikal överdos av Travoprost/Timolol Stada skulle uppkomma eller att den skulle vara förenad med toxicitet.

Vid oavsiktligt intag kan symtomen på en överdos av systemisk betablockerare innefatta bradykardi, hypotoni, bronkialspasm och hjärtsvikt.

Om överdosering av Travoprost/Timolol Stada inträffar bör behandlingen vara symtomatisk och stödjande. Timolol är inte lätt att dialysera bort.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar; medel vid glaukom samt miotika.
ATC-kod: S01ED51.

Verkningsmekanism

Travoprost/Timolol Stada innehåller två aktiva substanser: travoprost och timololmaleat. Båda komponenterna sänker det intraokulära trycket men genom olika verkningsmekanismer och det sammanlagda resultatet blir ytterligare sänkning av det intraokulära trycket jämfört med substanserna var för sig.

Travoprost, en prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -analog, är en full agonist som är höggradigt selektiv och har en hög affinitet för prostaglandin FP-receptorn och sänker det intraokulära trycket genom att öka utflödet av kammarvatten via trabekelverket och uveosklerala vägar. Sänkningen av det intraokulära trycket hos människa inträder cirka 2 timmar efter administration och maximal effekt uppnås efter 12 timmar. Signifikant trycksänkning bibehålls under minst 24 timmar efter en enda dos.

Timolol är en icke-selektiv betablockerare utan signifikant sympatomimetisk, direkt myokardial depressiv eller membranstabiliserande effekt. Tonografi- och fluorofotometristudier på människa visar att dess huvudsakliga effekt är relaterad till minskad bildning av kammervatten och en liten ökning av dess utflöde.

Sekundär farmakologi

Travoprost ökade signifikant blodflödet i synnervshuvudet på kanin efter 7 dagars topikal okulär tillförsel (1,4 mikrogram 1 gång dagligen).

Farmakodynamisk effekt

Klinisk effekt

I en tolv månaders kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension och ett baslinjemedetryck i ögat på 25 till 27 mmHg var den trycksänkande effekten av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning, doserat en gång dagligen på morgonen, 8 - 10 mmHg. Att travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning inte var sämre än latanoprost 50 mikrogram/ml + timolol 5 mg/ml vad avser medeltrycksänkning visades vid alla tider vid samtliga besök.

Vid en tremånaders kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension var det intraokulära trycket vid baslinjen 27 - 30 mmHg i effekten av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning doserat en gång dagligen på morgonen var i genomsnitt 9 - 12 mmHg och var upp till 2 mmHg större än för travoprost 40 mikrogram/ml en gång dagligen på kvällen och 2 - 3 mmHg större än för timolol 5 mg/ml doserat två gånger dagligen. En statistiskt överlägsen sänkning av medel-IOP på morgonen (kl. 8.00 - 24 timmar efter den senaste dosen av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning) observerades jämfört med travoprost vid alla besök under hela studien.

I två tremånaders kontrollerade kliniska studier på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension och ett baslinjetryck på 23 - 26 mmHg i genomsnitt var den trycksänkande effekten av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning tillfört en gång dagligen på morgonen i genomsnitt 7 - 9 mmHg. De genomsnittliga trycksänkningarna var inte sämre (men numeriskt lägre) än de som uppnåddes med travoprost 40 mikrogram/ml en gång på kvällen i kombination med timolol 5 mg/ml en gång på morgonen.

I en 6-veckors, kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension och ett genomsnittligt intraokulärt baslinjetryck på 24 - 26 mmHg var den genomsnittliga trycksänkande effekten av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning (med polyquaternium-1 som konserveringsmedel) doserat en gång dagligen på morgonen 8 mmHg och ekvivalent med effekten av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning (med bensalkoniumklorid som konserveringsmedel).

Inklusionskriterierna var desamma i alla studier utom för inträdeskriterierna för IOP och svar på tidigare IOP-terapi. Det kliniska utvecklingsprogrammet för travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning omfattade såväl nya patienter som patienter som redan behandlades. Otillräckligt svar på monoterapi var inte ett inklusionskriterium.

Tillgängliga uppgifter visar, att tillförsel på kvällen kan innebära vissa fördelar avseende trycksänkande effekt. Patientens bekvämlighet och den förväntade följsamheten bör tas i beaktande när man rekommenderar tillförsel på morgonen jämfört med kvällen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Travoprost och timolol absorberas genom kornea. Travoprost är en prodrug, som genomgår snabb esterhydrolys i kornea till den fria syran. Efter en daglig dos av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning PQ till friska frivilliga (N=22) under fem dagar var den fria syran

inte kvantifierbar i plasmaprover från en majoritet av frivilliga (94,4 %) och var i allmänhet inte detekterbar en timme efter tillförseln. I de fall mätbara resultat uppnåddes ($\geq 0,01$ ng/ml-detektionsgränsen) uppmättes koncentrationer på 0,01–0,03 ng/ml. Medelvärde för steady-state $C_{\max}$ för timolol var 1,34 ng/ml och $T_{\max}$ för timolol uppträdde ungefär 0,69 timmar efter tillförsel av en daglig dos travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning.

Distribution

Travoprost fri syra kan uppmätas i kammarvatten under de första timmarna på djur och i human plasma endast under den första timmen efter okulär tillförsel av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning. Timolol kan uppmätas i humant kammarvatten efter okulär tillförsel av timolol och i plasma under upp till 12 timmar efter okulär tillförsel av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning.

Metabolism

Metabolism är den huvudsakliga eliminationsvägen för både travoprost och den aktiva fria syran. Den systemiska metabolismen följer samma väg som för endogent prostaglandin- $F_{2\alpha}$, som karakteriseras av en reduktion av 13 - 14-dubbelbindningen, oxidation av 15-hydroxylgruppen och β -oxidativ klyvning av den övre sidokedjan.

Timolol metaboliseras på två olika sätt. Den ena vägen medför bildning av en etanolaminkedja på tiadiazolringen och den andra ger upphov till en etanolsidokedja på morfolinkvävet och en andra liknande sidokedja med en karbonylgrupp bredvid kväveatomen. $t_{1/2}$ i plasma för timolol är 4 timmar efter okulär tillförsel av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning.

Eliminering

Travoprost fri syra och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna. Mindre än 2% av en okulär dos av travoprost återfanns i urinen som fri syra. Timolol och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna. Cirka 20 % av timololdosen utsöndras i urinen i oförändrad form och resten som metaboliter i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos apa medförde tillförsel av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning två gånger dagligen en ökad palpebral fissur och ökning av irispigmenteringen på samma sätt som efter okulär tillförsel av prostanoïder.

Travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning med polyquaternium-1 som konserveringsmedel inducerade minimal toxicitet i ögats yta, jämfört med ögondroppar med bensalkoniumklorid som konserveringsmedel, på odlade humana hornhinne-celler och efter topikal okulär administrering hos kaniner.

Travoprost

Lokal okulär administration av travoprost till apa vid koncentrationer upp till 0,012 % i det högra ögat två gånger dagligen i ett år gav ingen systemisk toxicitet.

Reproduktionstoxikologiska studier med travoprost har företagits på råttor, mus och kanin genom att använda systemtillförsel. Fynden är relaterade till FP-receptoragonistaktivitet i uterus med tidig embryofetalitet, postimplantationsförluster och fetal toxicitet. Hos dräktiga råttor gav systemtillförsel av travoprost under organogenesen (vid doser mer än 200 gånger högre än den kliniska) upphov till ökad incidens av missbildningar. Låga nivåer av radioaktivitet uppmättes i fostervatten och fostervävnader hos gravida råttor som givits ^3H -travoprost. Reproduktions- och utvecklingsstudier har visat en potent missfallseffekt med en hög andel observerat hos råttor och mus (plasmakoncentrationer på 180 pg/ml respektive 30 pg/ml) vid exposition 1,2 – 6 gånger den kliniska expositionen (upp till 25 pg/ml).

Timolol

Prekliniska data visade inga särskilda risker för människa med timolol baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad tillförsel, genotoxicitet, karcinogen effekt. Reproduktionsstudier med timolol uppvisade försenad embryonal förbening hos råtta under den postnatale utvecklingen (7 000 gånger den kliniska dosen) och ökat antal fosterresorptioner hos kanin (14 000 gånger den kliniska dosen).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Makrogolglycerolhydroxistearat 40
Trometamol
Dinatriumedetat
Borsyra (E284)
Mannitol (E421)
Natriumhydroxid (för att justera pH)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.
Kasseras 4 veckor efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före öppnandet: inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvara flaskan i skyddspåsen. Ljuskänsligt.

Efter första öppnandet: inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av polypropen (5 ml) med färglöst LDPE-munstykke och vitt, ogenomskinligt HDPE/LDPE eller HDPE lock med säkerhetsförslutning. Varje flaska tillhandahålls i en påse. Varje flaska innehåller 2,5 ml lösning.

Förpackningsstorlekar: 1, 3 eller 6 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

54771

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-06-22

Datum för förnyat godkännande: 2022-05-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-29