

 26. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Galya, øjendråber, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 30492

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Galya

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 40 mikrogram travoprost og 5 mg timolol (som timololmaleat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 2 mg ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret 40 (se pkt. 4.4).

Hver ml opløsning indeholder 7,5 mg propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning (øjendråber)

Klar, farveløs, vandig opløsning, stort set uden partikler.

pH: 5,5-7,5.

Osmolaritet: 290 mOsm/kg ± 10 % (261-319 mOsm/kg).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Galya er indiceret til nedsættelse af det intraokulære tryk (IOP) hos voksne patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, som ikke responderer tilstrækkeligt på topikale betablokkere eller prostaglandin-analoger (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Anvendelse til voksne inklusive ældre personer

Dosis er 1 dråbe Galya appliceret i konjunktivalsækken i det/de pågældende øje/øjne en gang daglig, morgen eller aften. Galya bør indgives på samme tidspunkt hver dag.

Hvis en dosis springes over, skal behandlingen fortsættes med næste dosis i henhold til planen. Dosis bør ikke overskride en dråbe i det/de pågældende øje/øjne daglig.

Særlige populationer

*Nedsat lever- og nyrefunktion*

Der er ikke udført studier med travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning eller med timolol 5 mg/ml øjendråber hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

Travoprost er blevet undersøgt hos patienter med let til svær leverinsufficiens og hos patienter med let til svær nyreinsufficiens (kreatinin-clearance så lav som 14 ml/min). Det var ikke nødvendigt at justere dosis hos disse patienter.

Det er usandsynligt, at en dosisjustering af Galya vil være nødvendig hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

**Administration**

Til okulær anvendelse.

Galya øjendråber, opløsning er en steril opløsning, som ikke indeholder et konserverings­middel.

Patienterne skal instrueres i, at de skal vaske hænder inden brug og undgå, at beholder­spidsen kommer i kontakt med øjet eller de omkringliggende strukturer, da de kan forårsage øjenskader.

Patienterne skal også informeres om, at okulære opløsninger kan blive kontamineret med almindelige bakterier, der forårsager øjeninfektioner, hvis de ikke håndteres korrekt. Brug af kontaminerede opløsninger kan forårsage alvorlig øjenskade og efterfølgende synstab.

For at undgå kontaminering af dråbespidsen og opløsningen skal man være opmærksom på ikke at berøre øjenlåget, omgivende områder eller andre overflader med spidsen af flasken.

Ved nasolakrimal okklusion eller lukning af øjet i 2 minutter reduceres den systemiske absorption. Det kan resultere i færre systemiske bivirkninger og øget virkning lokalt (se pkt. 4.4).

Ved anvendelse af mere end et topikalt øjenpræparat skal indgivelsen af de forskellige lægemidler foregå med mindst 5 minutters mellemrum (se pkt. 4.5).

Hvis Galya erstatter anden oftalmologisk behandling mod glaukom, seponeres denne, og behandling med Galya påbegyndes den efterfølgende dag.

 Patienterne skal instrueres i at fjerne bløde kontaktlinser før applikation af Galya og vente 15 minutter efter instillation af dosis, før linserne sættes i igen (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for andre betablokkere.
* Luftvejssygdomme, herunder bronkial astma, bronkial astma i anamnesen eller alvorlig kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).
* Sinusbradykardi, syg sinus-syndrom, herunder sino-atrialt blok, 2. eller 3. grads AV-blok, der ikke kontrolleres med pacemaker. Åbenlys hjerteinsufficiens, kardiogent shock.
* Alvorlig allergisk rinit og corneadystrofier.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Systemiske virkninger

 Travoprost og timolol absorberes ligesom andre oftalmologiske midler systemisk. På grund af det aktive beta-adrenerge indholdsstof, timolol, kan der forekomme samme typer kardiovaskulære, pulmonale og øvrige bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end efter systemisk administration. Se pkt. 4.2 for information om, hvordan man reducerer systemisk absorption.

 Hjerte

 Hos patienter med hjertekarsygdomme (f.eks. koronarsklerose, Prinzmetal angina og hjerteinsufficiens) og hypotension bør behandling med betablokkere vurderes omhyggeligt, og behandling med andre aktive stoffer bør overvejes. Patienter med hjertekarsygdomme bør overvåges for tegn på forværring af disse sygdomme og for bivirkninger.

 På grund af den negative effekt på overledningstiden bør betablokkere gives med forsigtighed til patienter med 1. grads hjerteblok.

 Vaskulære sygdomme

 Patienter med alvorlige forstyrrelser/lidelser i det perifere kredsløb (f.eks. alvorlige former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) skal behandles med forsigtighed.

 Respirationsforstyrrelser

 Luftvejsreaktioner, herunder dødsfald som følge af bronkospasme hos patienter med astma, er indberettet efter administration af oftalmologiske betablokkere

 Galya bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let/moderat KOL, og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

 Hypoglykæmi/diabetes

 Betablokkere skal administreres med forsigtighed hos patienter, som er disponeret for spontan hypoglykæmi og patienter med labil diabetes, idet betablokkere kan maskere symptomer på akut hypoglykæmi.

Muskelsvaghed

Det er rapporteret, at betablokkere potenserer muskelsvaghed svarende til visse myasteniske symptomer (f.eks. diplopi, ptose og generel svækkelse).

Sygdomme i cornea

Oftalmologiske betablokkere kan medføre øjentørhed. Patienter med sygdomme i cornea skal behandles med forsigtighed.

Choroidealøsning

Choroidealøsning efter filtreringsprocedurer er indberettet ved samtidig administration af præparater, der nedsætter produktionen af kammervæske (f.eks. timolol, acetazolamid).

Andre betablokkere

Virkningen på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger af systemisk betablokade kan potenseres, når timolol gives til patienter, der allerede får en systemisk betablokker. Disse patienters reaktioner bør observeres tæt. Samtidig brug af to topikale betablokkere frarådes (se pkt. 4.5).

Anæstesi i forbindelse med operation

Oftalmologiske betablokkere kan blokere effekten af systemiske beta-agonister, f.eks. adrenalin. Anæstesilægen skal informeres, hvis patienten får timolol.

Hypertyreoidisme

Betablokkere kan maskere tegn på hypertyreoidisme.

Hudkontakt

Prostaglandiner og prostaglandin-analoger er biologisk aktive stoffer, som kan absorberes gennem huden. Gravide kvinder og kvinder, som forsøger at blive gravide, skal tage de nødvendige forholdsregler for at undgå direkte eksponering for flaskens indhold. I det usandsynlige tilfælde, at en betydelig del af flaskens indhold kommer i kontakt med huden, skal det eksponerede område straks skylles.

Anafylaktiske reaktioner

Under behandling med betablokkere kan patienter med en anamnese med atopi eller svære anafylaktiske reaktioner over for en række allergener være mere reaktive over for gentagen udsættelse for sådanne allergener og risikere ikke at respondere på normale doser af adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

Kombinationsbehandling

Timolol kan interagere med andre lægemidler (se pkt. 4.5).

Det kan ikke anbefales at anvende to lokale prostaglandiner samtidig.

Okulære virkninger

Travoprost kan gradvist ændre øjenfarven ved at øge antallet af melanosomer (pigmentgranula) i melanocytterne. Før behandling påbegyndes, skal patienterne informeres om, at denne farveændring i øjet muligvis er permanent. Unilateral behandling kan resultere i permanent heterochromia. Langtidseffekten på melanocytterne og konsekvenserne heraf er endnu ukendt. Ændringen i irisfarve sker langsomt og vil måske ikke blive bemærket før efter flere måneder eller år. Ændringen i øjenfarve er overvejende set hos patienter med iris af blandet farve, dvs. blå-brun, grå-brun, gul-brun og grøn-brun; men den er også set hos patienter med brune øjne. Typisk breder den brune pigmentering omkring pupillen sig koncentrisk ud mod periferien i de påvirkede øjne, men hele iris eller dele af den kan blive mere brunlig. Efter seponering af behandlingen er der ikke observeret nogen yderligere forøgelse af den brune pigmentering.

I kontrollerede kliniske forsøg er der indberettet mørkfarvning periorbitalt og/eller på øjenlåget i forbindelse med anvendelse af travoprost

Periorbitale ændringer og ændringer af øjenlåg, herunder fordybning af øjenlågets sulcus, er set med prostaglandinanaloger

Travoprost kan gradvist ændre øjenvipperne på de(t) behandlede øje/øjne; disse forandringer er observeret hos cirka halvdelen af patienterne i de kliniske forsøg og omfatter: øget længde, tykkelse, pigmentering, og/eller antal af øjenvipper. Mekanismen bag øjenvippe-forandringerne og deres langtidskonsekvenser er endnu ukendt.

Det er påvist, at travoprost har forårsaget let forstørrelse af den palpebrale fissur ved undersøgelser af aber. Denne virkning blev dog ikke observeret under de kliniske forsøg og anses for at være artsspecifik.

Der foreligger ingen erfaring med travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning ved inflammatoriske øjenlidelser eller ved neovaskulær lukketvinklet, snævervinklet eller kongenit glaukom, og kun begrænset erfaring med skjoldbruskkirtel-induceret øjensygdom, ved åbenvinklet glaukom hos pseudofakiske patienter og ved pigmentdannende eller pseudoeksfoliativt glaukom.

Der er rapporteret makulaødem under behandling med prostaglandin F2α-analoger. Der bør udvises forsigtighed, når Galya anvendes til afakiske patienter, pseudofakiske patienter med ødelagt bagkammerlinsekapsel eller forkammerlinse eller hos patienter med kendte risikofaktorer for cystoidt makulaødem.

Galya kan med forsigtighed anvendes til patienter, som vides at være prædisponerede for iritis/uveitis, og til patienter med aktiv intraokulær inflammation.

Hjælpestoffer

Galya indeholder ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret 40, som kan medføre hudreaktioner.

Galya indeholder propylenglycol, som kan forårsage hudirritation.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med travoprost eller timolol.

 Der er risiko for additive virkninger, der kan resultere i hypotension og/eller udtalt bradykardi, når oftalmologiske betablokkere administreres samtidigt med orale calciumantagonister, betablokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanethidin.

Den hypertensive reaktion på pludselig seponering af clonidin kan potenseres af betablokkere.

 Der er rapporteret om potenseret systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjerterytme, depression) ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

 Der er rapporteret tilfælde af mydriasis efter samtidig anvendelse af oftalmologiske betablokkere og adrenalin (epinephrin).

Betablokkere kan øge den hypoglykæmiske virkning af antidiabetika.

Betablokkere kan sløre symptomer på hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/prævention

Galya må ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, medmindre der anvendes tilstrækkelig prævention (se pkt. 5.3).

Graviditet

Travoprost har skadelige farmakologiske virkninger på graviditet og/eller foster/nyfødt barn.

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af travoprost/timolol 40 mikro­gram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning eller de enkelte aktive stoffer til gravide kvinder. Timolol bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt.

Epidemiologiske studier har ikke vist forekomst af misdannelser, men der er påvist en risiko for intrauterin væksthæmning ved oral administration af betablokkere. Derudover er der observeret tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, respirationsbesvær og hypoglykæmi) hos nyfødte, når betablokkere anvendes frem til fødslen. Hvis Galya anvendes frem til fødslen, skal det nyfødte barn overvåges nøje de første døgn efter fødslen.

Galya bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Se pkt. 4.2 for information om, hvordan man reducerer systemisk absorption.

Amning

Det er ukendt, om travoprost i øjendråber udskilles i modermælk. Dyrestudier har vist, at travoprost og metabolitter udskilles i modermælk. Timolol udskilles i modermælk, hvilket kan forårsage alvorlige bivirkninger hos det ammede barn. Ved terapeutiske doser af timolol i øjendråber er det dog ikke sandsynligt, at mængden i modermælken er tilstrækkelig til at give kliniske symptomer på betablokade hos spædbørn. Se pkt. 4.2 for reducering af systemisk absorption.

Galya anbefales ikke til ammende kvinder.

Fertilitet

Der er ingen eller utilstrækkelige data vedrørende virkningen af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning på human fertilitet. Dyrestudier har vist, at travoprost og timolol ikke har nogen effekt på fertiliteten ved doser på op til 75 gange den anbefalede maksimale, humane, okulære dosis, hvorimod der ikke blev observeret nogen relevant effekt af timolol ved dette dosisniveau.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Galya har mindre indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Det gælder for alle øjendråber, at der kan forekomme forbigående sløret syn eller andre synsforstyrrelser. Hvis der opstår sløret syn ved instillation, bør patienten vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, til synet er klart igen.

Galya kan også forårsage hallucinationer, svimmelhed, nervøsitet og/eller træthed (se pkt. 4.8), hvilket kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør rådes til ikke at køre bil eller betjene maskiner, hvis disse symptomer opstår.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier, der omfattede 2.170 patienter, som blev behandlet med travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning, var den hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkning okulær hyperæmi (12,0 %).

Tabel over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger blev observeret i kliniske studier eller efter markedsføring. De er sorteret efter systemorganklasser og er klassificeret i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Hyppighed**  | **Bivirkninger**  |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Overfølsomhed |
| Psykiske forstyrrelser | Sjælden | Nervøsitet |
| Ikke kendt | Hallucinationer\*, Depression |
| Nervesystemet | Ikke almindelig | Vertigo, hovedpine |
| Ikke kendt | Cerebrovaskulær hændelse, synkope, paræstesi |
| Øjne | Meget almindelig | Okulær hyperæmi  |
| Almindelig | Punktat keratit, øjensmerter, synsforstyrrelser, sløret syn, tørre øjne, øjenkløe, okulært ubehag, øjenirritation  |
| Ikke almindelig | Keratitis, iritis, konjunktivitis, forkammerinflammation, blefaritis, fotofobi, nedsat skarpsyn, astenopi, hævelse i øjet, øget tåredannelse, øjenlågserytem, vækst af øjenvipper, øjenallergi, konjunktivalt ødem, øjenlågsødem |
| Sjælden | Corneaerosion, meibomitis, konjunktival blødning, skorpedannelse på øjenlåg, trichiasis, distichiasis |
| Ikke kendt | Makulaødem, øjenlågs-ptose, lågsulcus uddybet, iris hyperpigmentering, lidelse i cornea |
| Hjerte | Ikke almindelig | Bradykardi  |
| Sjælden | Arytmi, uregelmæssig hjerterytme |
| Ikke kendt  | Hjerteinsufficiens, takykardi, brystsmerter, palpitationer |
| Vaskulære sygdomme | Ikke almindelig | Hypertension, hypotension. |
| Ikke kendt | Perifert ødem |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke almindelig | Dyspnø, postnasal drip |
| Sjælden | Dysfoni, bronkospasme, hoste, halsirritation, orofaryngeale smerter, ubehag i næsen |
| Ikke kendt | Astma |
| Mave-tarm-kanalen | Ikke kendt | Dysgeusi |
| Lever og galdeveje | Sjælden | Forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Kontaktdermatit, hypertrikose, hyperpigmentering af huden (periokulært) |
| Sjælden | Urticaria, misfarvning af huden, alopeci |
| Ikke kendt | Udslæt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Sjælden | Smerter i ekstremiteterne |
| Nyrer og urinveje | Sjælden | Kromaturi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Sjælden | Tørst, træthed |

\* bivirkninger observeret med timolol.

 Øvrige bivirkninger, der er set ved indtagelse af et af de aktive stoffer, og som potentielt kan forekomme ved anvendelse af Galya:

Travoprost

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| Immunsystemets lidelser  | Sæsonbestemt allergi |
| Psykiatriske lidelser  | Angst, søvnløshed |
| Øjne | Uveitis, konjunktivale follikler, øjenudflåd, periorbitalt ødem, øjenlågskløe, ektropion, grå stær, iridocyclitis, oftalmisk herpes simplex, øjenbetændelse, fotopsi, eksem øjenlåg, gloriesyn, hypoæstesi øje, pigmentering i forkammeret, mydriasis, hyperpigmentering af øjenvipper, fortykning af øjenvipper, øjenvipper  |
| Øre- og labyrintlidelser  | Vertigo, tinnitus |
| Vaskulære lidelser | Blodtryk diastolisk faldt, blodtryk systolisk øget |
| Åndedræts-, thorax- og mediastinumsygdomme | Astma forværret, rhinitis allergisk, epistaxis, Åndedrætsforstyrrelser, tilstoppet næse, nasal tørhed |
| Gastrointestinale lidelser | Mavesår reaktiveret, gastrointestinal lidelse, diarré, forstoppelse, mundtørhed, mavesmerter, kvalme, opkastning  |
| Hud og subkutane væv | Hudeksfoliation, hårtekstur unormal, dermatitis allergisk, hårfarveændringer,madarose, kløe, unormal hårvækst, erytem |
| Muskel- og bindevævslidelser | Muskuloskeletale smerter, artralgi |
| Nyre- og urinvejslidelser  | Dysuri, urininkontinens |
| Generelle lidelser og administrationssted tilstande  | Asteni |
| Undersøgelser  | Steg prostataspecifikt antigen |

 Timolol

Ligesom andre topikalt administrerede oftalmologiske lægemidler absorberes timolol i det systemiske kredsløb. Det kan forårsage de samme bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Øvrige anførte bivirkninger inkluderer reaktioner, der er set inden for gruppen af oftalmologiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end efter systemisk administration. Se pkt. 4.2 for reducering af systemisk absorption.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| Immunsystemet | Systemiske allergiske reaktioner, herunder angioødem, urticaria, lokalt og generaliseret udslæt, pruritus, anafylaksi |
| Metabolisme og ernæring | Hypoglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Insomni, mareridt, amnesi, hallucination |
| Nervesystemet | Cerebral iskæmi, øget forekomst af tegn og symptomer på myasthenia gravis |
| Øjne | Tegn og symptomer på okulær irritation (f.eks. brænden, svien, kløe, tåredannelse, rødme), choroidalløsning efter filtrationskirurgi (se pkt. 4.4), nedsat følsomhed i cornea, diplopi |
| Hjerte | Ødem, kongestiv hjerteinsufficiens, AV-blok, hjertestop |
| Vaskulære sygdomme | Raynauds fænomen, kolde hænder og fødder |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, dyspepsi, diaré, mundtørhed, abdominalsmerter, opkastning |
| Hud og subkutane væv | Psoriasiformt udslæt eller forværring af psoriasis |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi |
| Det reproduktive system og mammae | Seksuel dysfunktion, nedsat libido |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Asteni |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

 En topikal overdosis af Galya er usandsynlig og vil i givet fald sandsynligvis ikke være associeret med toksicitet.

 Ved utilsigtet indtagelse kan symptomerne som følge af systemisk betablokade omfatte bradykardi, hypotension, bronkospasmer og hjerteinsufficiens.

 Hvis overdosering med Galya optræder, skal behandlingen være symptomatisk og understøttende. Timolol dialyseres ikke umiddelbart.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologiske midler: Antiglaukom-præparater og miotika, ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Galya indeholder to aktive indholdsstoffer: travoprost og timololmaleat. Disse to komponenter sænker det intraokulære tryk ved komplementære virkningsmekanismer, og den kombinerede virkning medfører yderligere IOP-reduktion sammenlignet med et af indholdsstofferne alene.

Travoprost er en prostaglandin F2α-analog. Det er en meget selektiv fuld agonist, som har en høj affinitet for prostaglandin-FP-receptoren. Travoprost nedsætter det intraokulære tryk ved at øge outflow af kammervæske via trabekelværket og de uveosklerale veje. Nedsættelse af det intraokulære tryk hos mennesker begynder cirka 2 timer efter administration, og den maksimale effekt opnås efter 12 timer. Signifikant sænkning af det intraokulære tryk kan opretholdes i perioder på over 24 timer med en enkelt dosis.

Timolol er en ikke-selektiv blokker, som ikke har nogen intrinsisk sympatomimetisk, direkte myokardielt undertrykkende eller membranstabiliserende aktivitet. Tonografi- og fluorofotometri-undersøgelser på mennesker tyder på, at dets dominerende virkning er relateret til reduceret dannelse af kammervæske og en let forøgelse af outflowet.

Sekundær farmakologi

Travoprost øgede signifikant blodgennemstrømningen gennem synsnerven hos kaniner efter 7 dages topikal okulær indgivelse (1,4 mikrogram, en gang daglig).

Farmakodynamisk virkning

*Klinisk virkning*

I et tolv-måneders kontrolleret klinisk studie med patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension og gennemsnitligt IOP ved baseline på 25 til 27 mmHg var den gennemsnitlige IOP-sænkende virkning af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning doseret en gang daglig om morgenen 8 til 10 mmHg. Non-inferioritet for travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning sammenlignet med latanoprost 50 mikrogram/ml + timolol 5 mg/ml i den gennemsnitlige IOP-reduktion blev påvist på tværs af alle tidspunkter ved alle besøg.

I et tre-måneders kontrolleret klinisk studie med patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension og gennemsnitligt IOP ved baseline på 27 til 30 mmHg var den gennemsnitlige IOP-sænkende virkning af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning doseret en gang daglig om morgenen 9 til 12 mmHg, og den var op til 2 mmHg bedre end resultatet for travoprost 40 mikrogram/ml doseret en gang daglig om aftenen og 2 til 3 mmHg bedre end resultatet for timolol 5 mg/ml doseret to gange daglig. En statistisk overlegen reduktion i gennemsnits-IOP om morgenen (08.00-24 timer efter sidste dosis travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning) sås sammenlignet med travoprost ved alle besøg gennem hele studiet.

I to tre-måneders kontrollerede kliniske studier med patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension og med gennemsnitligt IOP ved baseline på 23 til 26 mmHg var den gennemsnitlige IOP-sænkende virkning af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning doseret en gang daglig om morgenen 7 til 9 mmHg. Gennemsnitlige IOP-reduktioner var non-inferiøre, selv om de var numerisk lavere end dem, der blev opnået ved samtidig behandling med travoprost 40 mikrogram/ml doseret en gang daglig om aftenen og timolol 5 mg/ml doseret en gang daglig om morgenen.

I et 6-ugers kontrolleret klinisk studie med patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension og et gennemsnitligt intraokulært tryk på 24-26 mmHg ved baseline, var den gennemsnitlige intraokulære tryksænkning af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning (konserveret med polyquaternium-1) doseret 1 gang daglig om morgenen 8 mmHg og ækvivalent med effekten af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning (konserveret med benzalkoniumchlorid).

Inklusionskriterierne var ens for studierne, undtagen inklusionskriterierne for IOP og responsen på tidligere IOP-behandling. Den kliniske udvikling af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning inkluderede både behandlingsnaive patienter og patienter i behandling. Utilstrækkelig respons på monoterapi var ikke et inklusionskriterium.

Eksisterende data tyder på, at aftendosering kan have sine fordele, hvad gennemsnitlig IOP-reduktion angår. Der skal tages hensyn til, hvad der er praktisk for patienten og dennes sandsynlige compliance ved anbefaling af morgen- hhv. aftendosering.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Travoprost og timolol absorberes via cornea. Travoprost er et prodrug, der gennemgår en hurtig esterhydrolyse i cornea til den aktive frie syre. Efter dosering en gang daglig af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning PQ hos raske forsøgspersoner (N=22) i 5 dage kunne den frie syre af travoprost ikke kvantificeres i plasmaprøver fra hovedparten af forsøgspersonerne (94,4 %) og var generelt ikke sporbar 1 time efter doseringen. Hvis de kunne måles (≥ 0,01 ng/ml, analysegrænsen for kvantificering), lå koncentrationerne på mellem 0,01 og 0,03 ng/ml. Ved steady-state af timolol var den gennemsnitlige Cmax 1,34 ng/ml, og Tmax var cirka 0,69 time efter en daglig dosering af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning.

Fordeling

Den frie syre af travoprost kan måles i kammervæsken i de første få timer hos dyr og i humant plasma blot i den første time efter okulær indgivelse af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning. Timolol kan måles i human kammervæske efter okulær indgivelse af timolol og i plasma i op til 12 timer efter okulær indgivelse af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning.

Biotransformation

Metabolisme er den dominerede eliminationsvej for både travoprost og den aktive frie syre. Den systemiske metabolisme er parallel med den for endogen prostaglandin-F2α, som er karakteriseret ved reduktion af 13-14 dobbeltbindingen, oxidation af 15-hydroxyl og β-oxidativ spaltning af den øverste sidekæde.

Timolol metaboliseres ad to veje. Den ene vej giver en ethanolamin-sidekæde på thiadiazolringen, og den anden giver en ethanol-sidekæde på morfolin-nitrogen og en anden tilsvarende sidekæde med en karbonyl-gruppe tæt op ad nitrogenet. Plasma t1/2 for timolol er 4 timer efter okulær indgivelse af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning.

Elimination

Travoprosts frie syre og dens metabolitter udskilles hovedsageligt via nyrerne. Mindre end 2 % af en okulær dosis travoprost blev genfundet i urin som fri syre. Timolol og dens metabolitter udskilles hovedsageligt via nyrerne. Cirka 20 % af en dosis timolol udskilles uændret via urinen, og resten udskilles i urinen som metabolitter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Hos aber er indgivelse af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning to gange daglig vist at medføre palpebrale fissurer og øget irispigmentering tilsvarende det, der observeredes ved okulær indgivelse af prostanoider.

På dyrkede humane corneaceller samt efter topikal okulær indgivelse på kaniner inducerede travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning konserveret med polyquaternium-1 minimal okulær overfladetoksicitet sammenlignet med øjendråber konserveret med benzalkoniumchlorid.

Travoprost

Topikal okulær indgivelse af travoprost til aber ved koncentrationer på op til 0,012 % i højre øje 2 gange daglig i et år resulterede ikke i nogen systemisk toksicitet.

Reproduktionstoksicitetsstudier er blevet udført med travoprost på rotter, mus og kaniner ved systemisk indgivelse. Fund er relateret til FP-receptoragonist-aktivitet i uterus med tidlig embryonal letalitet (fosterdød), post-implantationstab, føtal-toksicitet (fostertoksicitet). Hos drægtige rotter resulterede systemisk indgivelse af travoprost i doser på mere end 200 gange den kliniske dosis gennem organogenese-perioden i et forøget antal misdannelser. Lave niveauer af radioaktivitet blev målt i amnionvæske og føtalt væv fra drægtige rotter, som havde fået indgivet 3H-travoprost. Reproduktions- og udviklings­studier har vist en potent effekt på føtalt tab med en høj frekvens hos rotter og mus (henholdsvis 180 pg/ml og 30 pg/ml plasma) ved eksponering 1,2 til 6 gange den kliniske eksponering (op til 25 pg/ml).

Timolol

Prækliniske data for timolol viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. Reproduktionstoksicitetsstudier med timolol viste forsinket føtal ossifikation hos rotter uden nogen bivirkninger på den postnatale udvikling (7.000 gange den kliniske dosis) og øgede føtale resorptioner hos kaniner (14.000 gange den kliniske dosis).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret (nominel værdi: 40)

Natriumchlorid

Propylenglycol (E1520)

Borsyre

Mannitol (E421)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første åbning

Må ikke anvendes i mere end 28 dage efter første åbning af multidosisbeholderen.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

En æske indeholdende en 5 ml hvid multidosisbeholder (PP) med pumpe (PP, HDPE, LDPE) og trykcylinder og hætte (HDPE) indeholdende 2,5 ml af den oftalmiske opløsning.

Pakningsstørrelser: 1 og 3 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

153 51, Pallini, Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 58548

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 9. januar 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 26. februar 2025