

21. oktober 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Travoprost/Timolol "Medical Valley", øjendråber, opløsning**

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

30774

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Travoprost/Timolol "Medical Valley"

**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 150 mikrogram benzalkoniumchlorid og 5 mg ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret 40 (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning (øjendråber)

Klar, farveløs, vandig opløsning, næsten fri for partikler.

pH: 5,5-7,0.

Osmolalitet: 252-308 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Travoprost/Timolol "Medical Valley" 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 indgivelsesmåde**

**Dosering**

Anvendelse til voksne inklusive ældre personer

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

Hvis en dosis springes over, skal behandlingen genoptages 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 Travoprost/Timolol "Medical Valley" 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.

Patienten skal fjerne beskyttelsesfolien umiddelbart før anvendelse første gang. 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 øjenlågene 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 Travoprost/Timolol "Medical Valley" erstatter anden oftalmologisk behandling mod glaukom, seponeres denne, og behandling med Travoprost/Timolol "Medical Valley" påbegyndes den efterfølgende dag.

Patienterne skal instrueres i at fjerne bløde kontaktlinser før applikation af Travoprost/Timolol "Medical Valley" 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.
* Reaktiv luftvejssygdom 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

Ligesom for andre lokalt administreret oftalmologiske lægemidler kan travoprost og timolol absorberes systemisk. På grund af det aktive beta-adrenerge indholdsstof, timolol, kan der forekomme de samme typer af kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Incidensen af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end ved systemisk administration. For information om hvordan systemisk absorption reduceres, se pkt. 4.2.

Hjertesygdomme

Hos patienter med hjertekarsygdomme (f.eks. koronarsklerose, Prinzmetal angina og

hjerteinsufficiens) og hypotension bør behandling med betablokkere vurderes meget nøje, og behandling med andre aktive stoffer bør overvejes. Patienter med hjertekarsygdomme bør monitoreres for tegn på forværring af disse sygdomme og bivirkninger.

På grund af deres negative effekt på overledningstiden bør betablokkere kun 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) bør behandles med forsigtighed.

Respiratoriske sygdomme

Luftvejsreaktioner, herunder dødsfald på grund af bronkospasmer hos patienter med astma, er blevet rapporteret efter administration af nogle oftalmologiske betablokkere.

Travoprost/Timolol "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Hypoglykæmi/diabetes

Betablokkere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med spontan hypoglykæmi eller til patienter med labil diabetes, idet betablokkere kan maskere tegn og 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 fremkalde tørhed i øjnene. Patienter med sygdomme i cornea bør behandles med forsigtighed.

Choroidalløsning

Choroidalløsning har været rapporteret ved samtidig administration af vandig tryksænkende behandling (f.eks. timolol og acetazolamid) efter filtrationsprocedurer.

Andre betablokkere

Effekten på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger ved systemisk betablokade kan blive forstærket, når timolol gives til patienter, der allerede behandles med en systemisk betablokker. Reaktionerne hos disse patienter bør observeres nøje. Brugen af to topikale betaadrenerge blokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Kirurgisk anæstesi

Oftalmologiske betablokkere kan blokere systemiske beta-agonister, f.eks. adrenalin. Anæstesilægen bør informeres, når patienten får timolol.

Hyperthyreoidisme

Betablokkere kan maskere tegn på hyperthyreoidisme.

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 atopi eller svær anafylaksi over for forskellige allergener i anamnesen reagere kraftigere på gentaget eksponering for sådanne allergener og ikke respondere på den typiske dosis 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 Travoprost/Timolol "Medical Valley" anvendes til afakiske patienter, pseudofakiske patienter med ødelagt bagkammerlinsekapsel eller forkammerlinse eller hos patienter med kendte risikofaktorer for cystoidt makulaødem.

Travoprost/Timolol "Medical Valley" kan med forsigtighed anvendes til patienter, som vides at være prædisponerede for iritis/uveitis, og til patienter med aktiv intraokulær inflammation.

Hjælpestoffer

Travoprost/Timolol "Medical Valley" indeholder benzalkoniumchlorid, som kan misfarve bløde kontaktlinser. Kontakt med bløde kontaktlinser bør undgås.

Patienterne skal instrueres i, at de skal tage kontaktlinserne ud, inden de bruger Travoprost/Timolol "Medical Valley", og vente mindst 15 minutter, før de sætter kontaktlinserne i igen (se pkt. 4.2).

Rapporteringer har vist, at benzalkoniumchlorid kan medføre øjenirritation og symptomer på tørre øjne, og at det kan påvirke tårefilmen og hornhindeoverfladen. Skal anvendes med forsigtighed hos patienter med tørre øjne og hos patienter, hvor hornhinden kan være kompromitteret.

Patienter bør monitoreres under langvarig anvendelse.

Travoprost/Timolol "Medical Valley" indeholder ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret 40, som kan medføre hudreaktioner.

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

Specifikke interaktionsundersøgelser med andre lægemidler er ikke udført med travoprost eller timolol.

Effekterne er potentielt additive med risiko for hypotension og/eller udtalt bradykardi ved samtidig administration af oftalmologiske betablokkere og orale calciumkanalblokkere, beta-adrenerge blokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalis-glykosider, parasympatomimetika eller guanethidin.

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

Forstærket systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) har været rapporteret ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis ved samtidig brug af oftalmologiske betablokkere og adrenalin.

Betablokkere kan øge den hypoglykæmiske virkning af antidiabetika.

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

**4.6 Graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/prævention

Travoprost/Timolol "Medical Valley" 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 graviditeten og/eller fostret/det nyfødte barn.

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for brug af øjendråber med travoprost og/eller timolol hos gravide kvinder. Timolol bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt.

Epidemiologiske undersøgelser har ikke vist misdannelser, men viser en risiko for intrauterin væksthæmning, når betablokkere administreres oralt. Desuden har tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) været observeret hos den nyfødte, når betablokkere har været administreret frem til fødslen. Hvis Travoprost/Timolol "Medical Valley" administreres frem til fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i de første dage af livet.

Travoprost/Timolol "Medical Valley" bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. For information om hvordan den systemiske absorption reduceres, se pkt. 4.2.

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 som øjendråber er det dog ikke sandsynligt, at tilstrækkelige mængder vil være til stede i modermælken til at forårsage kliniske symptomer på betablokade hos spædbarnet. For information om hvordan den systemiske absorption reduceres, se pkt. 4.2.

Travoprost/Timolol "Medical Valley" 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 ikke har nogen effekt på fertiliteten ved doser på op til 75 gange den anbefalede maksimale, humane, okulære dosis, mens ingen relevant virkning af timolol bemærkedes ved denne dosiseksponering.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Travoprost/Timolol "Medical Valley" påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Det gælder for alle øjendråber, at der kan forekomme 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. Travoprost/Timolol "Medical Valley" kan også forårsage hallucinationer, svimmelhed, nervøsitet og/eller træthed (se pkt. 4.8), der kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de oplever nogle af disse symptomer.

**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) og 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, øjenlågsptose, fordybning af øjenlågets sulcus, irishyperpigmentation, 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 aspartataminotransferase |
| 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 ekstremiteter |
| Nyrer og urinveje | Sjælden | Kromaturi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Sjælden | Tørst, træthed |

\* bivirkninger set i forbindelse med timolol.

Yderligere bivirkninger er set med af et af de aktive stoffer og kan potentielt forekomme ved anvendelse af Travoprost/Timolol "Medical Valley":

Travoprost

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger, iht. MedDRA** |
| Immunsystemet | Sæsonbetinget allergi |
| Psykiske forstyrrelser | Angst, insomni |
| Øjne | Uveitis, konjunktivale follikler, sekret fra øjet, periorbitalt ødem, kløende øjenlåg, ektropion, katarakt, iridocyclitis, herpes simplex i øjet, øjeninflammation, fotopsi, øjenlågseksem, halosyn, hypoæstesi i øjet, forkammerpigmentering, mydriasis, hyperpigmentering af øjenvipper, fortykkelse af øjenvipper, defekt i synsfeltet |
| Øre og labyrint | Vertigo, tinnitus |
| Vaskulære sygdomme | Nedsat diastolisk blodtryk, forhøjet systolisk  blodtryk |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Forværret astma, allergisk rhinitis, epistaxis,  respirationsbesvær, nasal kongestion, næsetørhed |
| Mave-tarm-kanalen | Reaktiveret ulcus pepticum, gastrointestinal  lidelse, diarré, forstoppelse, mundtørhed,  abdominalsmerter, kvalme, opkastning |
| Hud og subkutane væv | Hudeksfoliation, abnorm hårstruktur, allergisk dermatit, ændringer i hårfarve, madarose, pruritus, abnorm hårvækst, erytem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskuloskeletale smerter, artralgi |
| Nyrer og urinveje | Dysuri, urininkontinens |
| Almene symptomer og reaktioner på  administrationsstedet | Asteni |
| Undersøgelser | Forhøjet prostata-specifikt antigen |

Timolol

Som andre topikalt administrerede oftalmologiske præparater absorberes timolol i det systemiske kredsløb. Dette kan forårsage bivirkninger, som svarer til dem, der er set ved systemiske betablokkere. De nævnte bivirkninger omfatter reaktioner set inden for gruppen af oftalmologiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end for systemisk administration. For information om hvordan den systemiske absorption reduceres, se pkt. 4.2.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger, iht. MedDRA** |
| Immunsystemet | Systemiske allergiske reaktioner herunder angioødem, urticaria, lokalt og generaliseret udslæt, pruritus, anafylaktisk reaktion. |
| Metabolisme og ernæring | Hypoglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Hallucination, insomni, mareridt, hukommelsestab |
| Nervesystemet | Cerebral iskæmi, stigninger i tegn og symptomer på myasthenia gravis |
| Øjne | Tegn og symptomer på øjenirritation (f.eks. brænden, svien, kløe, tåreflåd, rødme), choroidalløsning efter filtrationskirurgi (se pkt. 4.4), nedsat følsomhed i cornea, diplopi |
| Hjerte | Ødem, kronisk hjerteinsufficiens, atrioventrikulært blok, hjertestop |
| Vaskulære sygdomme | Raynauds fænomen, kolde hænder og fødder. |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, dyspepsi, diarré, mundtørhed, mavesmerter, opkastning |
| Hud og subkutane væv | Psoriasislignende 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 Travoprost/Timolol "Medical Valley" er usandsynlig og vil i givet fald sandsynligvis ikke være associeret med toksicitet.

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

Hvis overdosering med Travoprost/Timolol "Medical Valley" optræder, skal behandlingen være symptomatisk og understøttende. Timolol dialyseres ikke umiddelbart.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: S 01 ED 51. Oftalmologiske midler: Antiglaukom-præparater og miotika.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Travoprost/Timolol "Medical Valley" 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 adrenerg blokker, som ikke har nogen intrinsisk sympatomimetisk, direkte myokardielt undertrykkende eller membranstabiliserende aktivitet. Tonografi- og fluorofotometriundersøgelser 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 af 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, i forhold til 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 med 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 var timolols 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 kammervæsken 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 Prækliniske 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), postimplantationstab, føtotoksicitet (fostertoksicitet). Hos drægtige rotter resulterede systemisk indgivelse af travoprost i doser på mere end 200 gange den kliniske dosis gennem organogeneseperioden 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 samt karcinogenicitet potentiale. 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**

Benzalkoniumchlorid

Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret 40

Trometamol

Dinatriumedetat

Borsyre (E284)

Mannitol (E421)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 3 år.

Efter åbning: 4 uger.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Uåbnet

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar flasken i posen for at beskytte mod lys.

Efter åbning

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

5 ml-flaske af polypropylen med en farveløs dråbeindsats af LDPE og en hvid, uigennemsigtig skruelåg af HDPE/LDPE eller HDPE med forsegling.

Hver flaske ligger i en pose. Hver flaske indeholder 2,5 ml opløsning.

Pakningsstørrelser: 1, 3 og 6 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

59528

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. maj 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. oktober 2022