

14. oktober 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Travoprost/Timolol "Stada", øjendråber, opløsning**

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

30290

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Travoprost/Timolol "Stada"

**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

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 "Stada" 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

Dosis er 1 dråbe Travoprost/Timolol "Stada" appliceret i konjunktivalsækken i det/de pågældende øje/øjne en gang dagligt, 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 dagligt.

**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 for disse patienter.

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

**Pædiatrisk population**

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

**Administration**

Til okulær brug.

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 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 øjen-præparat skal indgivelsen af de forskellige lægemidler foregå med mindst 5 minutters mellemrum (se pkt. 4.5).

Hvis Travoprost/Timolol "Stada" erstatter anden oftalmologisk behandling mod glaukom, seponeres denne, og behandling med Travoprost/Timolol "Stada" påbegyndes den efterfølgende dag.

Patienterne skal instrueres i at fjerne bløde kontaktlinser før applikation af Travoprost/Timolol "Stada" 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 lige som 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. 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 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.

Travoprost/Timolol "Stada" 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. Anæstesiologen 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 melanocyterne. Før behandling påbegyndes, skal patienterne informeres om, at denne farveændring i øjet muligvis er permanent. Unilateral behandling kan resultere i permanent heterochromia.

Langtidseffekten på melanocyterne 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.

Ved 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/ne; 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 åben-vinkel glaukom hos pseudofake-patienter og ved pigmentdannende eller pseudoeksfoliativt glaukom.

Der er rapporteret makulaødem under behandling med prostaglandin F2α-analoger. Der bør udvises forsigtighed, når Travoprost/Timolol "Stada" anvendes til afake patienter, pseudofake patienter med ødelagt bagkammerlinsekapsel eller forkammerlinse eller hos patienter med kendte risikofaktorer for cystoid makula-ødem.

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

Hjælpestoffer

Travoprost/Timolol "Stada" indeholder benzalkoniumklorid.

Rapporteringer har vist, at benzalkoniumklorid kan medføre øjenirritation, symptomer på tørre øjne og det kan påvirke tårefilmen og hornhindeoverfladen. Travoprost/Timolol "Stada" skal anvendes med forsigtighed hos patienter med tørre øjne og hos patienter, hvor hornhinden kan være kompromitteret.

Patienter bør monitoreres under langvarig anvendelse.

Benzalkoniumklorid kan forårsage øjen­irritation og er kendt for at misfarve bløde kontaktlinser. Kontakt med bløde kontaktlinser bør undgås.

Patienterne skal instrueres i at tage kontaktlinser ud, før applikation af Travoprost/Timolol "Stada", og vente 15 minutter efter drypning, før linserne sættes i igen (se pkt. 4.2).

Travoprost/Timolol "Stada" indeholder ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret 40, som kan forårsage hudreaktioner.

**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 Graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/prævention

Travoprost/Timolol "Stada" 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 symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, respirationsbesvær og hypoglykæmi) hos nyfødte, når betablokkere anvendes frem til fødslen. Hvis Travoprost/Timolol "Stada" anvendes frem til fødslen, skal det nyfødte barn overvåges nøje de første døgn efter fødslen.

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

Amning

Det er ukendt, om travoprost i øjendråber udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at travoprost og metabolitter udskilles i mælk. Timolol udskilles i mælk, hvilket kan forårsage alvorlige bivirkninger hos det ammede barn. Ved terapeutiske doser af timolol i øjendråber er det dog ikke sandsynligt, at mængden i mælken er tilstrækkelig til at give kliniske symptomer på betablokade hos spædbørn. For information om hvordan systemisk absorption reduceres, se pkt. 4.2.

Travoprost/Timolol "Stada" anbefales ikke til ammende kvinder.

Fertilitet

Der er ingen data vedrørende travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsnings virkning 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 "Stada" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og 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.

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

Øvrige bivirkninger, der er set ved indtagelse af et af de aktive stoffer, og som potentielt kan forekomme ved anvendelse af Travoprost/Timolol "Stada".

Travoprost

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **I henhold til 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

Ligesom andre topikalt administrerede oftalmologiske lægemidler absorberes timolol i det systemiske kredsløb. Det kan forårsage bivirkninger, som svarer til dem der er set 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. Til information om hvordan systemisk absorption reduceres, se pkt. 4.2.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **I henhold til MedDRA** |
| 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 |
| Systemorganklasse | I henhold til medDRA |
| 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 Travoprost/Timolol "Stada" er usandsynlig og vil i givet fald sandsynligvis ikke være associeret med toksicitet.

Ved utilsigtet indtagelse er symptomerne på en overdosis af betablokker bradykardi, hypotension, bronkospasmer og hjerteinsufficiens.

Hvis overdosering med Travoprost/Timolol "Stada" 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. Ophtalmologica, Antiglaukom-midler og miotica.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Travoprost/Timolol "Stada" indeholder to aktive indholdsstoffer: travoprost og timololmaleat. Disse to komponenter sænker det intraokulære tryk ved komplementære virkemekanismer, 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 intrinsic 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

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

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 dagligt om morgenen 8 til 10 mmHg. Non-inferiority for af 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 dagligt om morgenen 9 til 12 mmHg, og den var op til 2 mmHg bedre end resultatet for travoprost 40 mikrogram/ml doseret en gang dagligt om aftenen og 2 til 3 mmHg bedre end resultatet for timolol 5 mg/ml doseret to gange dagligt. 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 dagligt om morgenen 7 til 9 mmHg. Gennemsnitlige IOP-reduktioner var non-inferior, selv om de var numerisk lavere, end dem, der blev opnået ved samtidig behandling med travoprost 40 mikrogram/ml doseret en gang dagligt om aftenen og timolol 5 mg/ml doseret en gang dagligt om morgenen.

I et 6-ugers kontrolleret klinisk studie med patienter, der har 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 dagligt 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 nye og eksisterende patienter. 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 dagligt af travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øjendråber, opløsning (konserveret med polyquaternium-1) 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. Den gennemsnitlige steady-state for timolol Cmax var 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 human 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

Travoprost 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 dagligt 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, oplsøsning, 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 dagligt i et år resulterede ikke i nogen systemisk toksicitet.

Reproduktions-toksicitetsstudier 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-implantation tab, 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 viste ingen speciel risiko for mennesker 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**

Benzalkoniumchlorid

Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret 40

Trometamol

Dinatriumedetat

Borsyre (E284)

Mannitol (E421)

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første åbning: 4 uger.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Inden åbning er der ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar flasken i posen for at beskytte mod lys.

Efter første åbning: Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

5 ml polypropylenflaske med farveløs LDPE-tud og en hvid, uigennemsigtig HDPE/LDPE- eller HDPE-hætte med anbrudsanordning. Hver flaske er pakket 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**

Stada Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

57752

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. august 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. oktober 2020