

1. LEGEMIDLETS NAVN

Travoprost/Timolol Medical Valley 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 40 mikrogram travoprost og 5 mg timolol (som timololmaleat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver ml oppløsning inneholder 150 mikrogram benzalkoniumklorid og 5 mg makrogolglyserolhydroksystearat 40 (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning (øyedråper).

Klar, fargeløs, vannholdig oppløsning, nesten uten partikler.

pH: 5,5–7,0

Osmolalitet: 252–308 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Travoprost/Timolol Medical Valley er indisert hos voksne til nedsettelse av intraokulært trykk (IOP) hos pasienter med åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon som ikke responderer tilstrekkelig på topikale betablokkere eller prostaglandinanaloger (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt bruk til voksne og eldre

Drypp én dråpe Travoprost/Timolol Medical Valley i konjunktivalsekken i det berørte øyet én gang daglig, om morgenen eller kvelden. Dråpene bør gis til samme tid hver dag.

Hvis du glemmer en dose, skal behandlingen fortsette med neste planlagte dose. Dosen må ikke overskride én dråpe om dagen i det/de berørte øyet/øynene.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Det er ikke utført studier med travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning eller med timolol 5 mg/ml øyedråper hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon.

Bruk av travoprost er undersøkt hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon og pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance helt ned til 14 ml/min.). Ingen dosejustering er nødvendig hos disse pasientene.

Det er ikke nødvendig å justere dosen med Travoprost/Timolol Medical Valley for pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt ved bruk av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til okulær bruk.

Pasienten må fjerne den beskyttende innpakningen rett før første gangs bruk. For å unngå kontaminering av dråpeteller og oppløsningen, må man påse at dråpetelleren på flasken ikke kommer i kontakt med øyelokkene, området rundt øynene eller andre overflater.

Når nasolakrimal okklusjon blir brukt eller øyelokkene er lukket i to minutter reduseres den systemiske absorpsjonen. Dette kan gi en reduksjon i systemiske bivirkninger og en økt lokal aktivitet (se pkt. 4.4).

Hvis mer enn ett topisk oftalmisk legemiddel brukes samtidig, må legemidlene administreres med minst 5 minutters mellomrom (se pkt. 4.5).

Ved bytte fra en annen antiglaukombehandling til Travoprost/Timolol Medical Valley, bør behandling med Travoprost/Timolol Medical Valley først starte dagen etter at den forrige behandlingen ble avsluttet.

Pasientene skal ta ut myke kontaktlinser før de bruker Travoprost/Timolol Medical Valley, og vente i 15 minutter før de setter inn kontaktlinsene igjen etter drypping (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor andre betablokkere.

Reaktiv luftveissykdom, inkludert bronkial astma eller tidligere bronkial astma, eller alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (kols).

Sinusbradykardi, syk-sinus-syndrom, inkludert sinoatrial blokk, andre- eller tredjegrads atrieventrikulær blokk som ikke er kontrollert med pacemaker. Ukontrollert hjertesvikt eller kardiogent sjokk.

Alvorlig allergisk rhinitt og korneal dystrofi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Systemiske effekter

Som andre topisk appliserte oftalmiske midler absorberes travoprost og timolol systemisk. På grunn av den beta-adrenerge komponenten timolol, kan samme type kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger som ved bruk av systemiske adrenerge betablokkere forekomme. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter topisk oftalmisk administrasjon er lavere enn ved systemisk administrasjon. For informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Hjertesykdommer

Hos pasienter med hjerte- og karsykdommer (f.eks. koronar hjertesykdom, Prinzmetals angina og hjertesvikt) og hypotensjon bør behandling med betablokkere vurderes nøye, og behandling med andre virkestoffer bør vurderes. Pasienter med hjerte- og karsykdommer bør observeres for tegn på forverring av disse sykdommene og bivirkninger.

På grunn av den negative virkningen på ledningstid bør betablokkere bare gis med forsiktighet til pasienter med hjerteblokk av første grad.

Karsykdommer

Pasienter med alvorlige perifere sirkulatoriske forstyrrelser/sykdommer (dvs. alvorlige former for Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsiktighet.

Sykdommer i respirasjonsorganer

Respiratoriske reaksjoner, inkludert død på grunn av bronkospasme hos pasienter med astma, er blitt rapportert etter administrasjon av enkelte typer oftalmiske betablokkere.

Travoprost/Timolol Medical Valley bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) og bare hvis den potensielle fordelen oppveier den potensielle risikoen.

Hypoglykemi/diabetes

Betablokkere bør administreres med forsiktighet til pasienter utsatt for spontan hypoglykemi eller til pasienter med labil diabetes, fordi betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akutt hypoglykemi.

Muskelsvakhet

Adrenerge betablokkere er rapportert å forsterke muskelsvakhet som visse myastene symptomer (f.eks. diplopi, ptose og generell svakhet).

Hornhinnesykdommer

Oftalmiske betablokkere kan forårsake tørrhet i øynene. Pasienter med hornhinnesykdommer bør behandles med forsiktighet.

Koroidal avløsning

Koroidal avløsning er blitt rapportert ved administrasjon av legemidler som reduserer mengde kammervann i øyet (f.eks. timolol, acetazolamid) etter filtreringskirurgi.

Andre betablokkere

Effekten på intraokulært trykk eller kjente effekter av systemisk betablokade kan bli forsterket når timolol gis til pasienter som allerede bruker en systemisk betablokker. Responsen til disse pasientene bør observeres nøye. Samtidig bruk av to topikale adrenerge betablokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Kirurgisk anestesi

Betablokkerende oftalmiske midler kan blokkere effekten av systemiske beta-agonister, f.eks. adrenalin. Anestesilegen skal informeres hvis pasienten bruker timolol.

Hypertyreoidisme

Betablokkere kan maskere tegn på hypertyreoidisme.

Hudkontakt

Prostaglandiner og prostaglandinanaloger er biologiske virkestoffer som kan absorberes gjennom huden. Kvinner som er gravide eller forsøker å bli gravide, må ta nødvendige forholdsregler for å unngå direkte kontakt med innholdet i flasken. Dersom det ved et uhell oppstår kontakt med en betydelig del av innholdet i flasken, skal det utsatte området umiddelbart vaskes grundig.

Anafylaktiske reaksjoner

Pasienter som har hatt atopi eller en alvorlig anafylaktisk reaksjon på forskjellige allergener, kan være mer følsomme overfor gjentatt eksponering for slike allergener og respondere dårligere på vanlige doser av adrenalin (som brukes for å behandle anafylaktiske reaksjoner) når de samtidig behandles med betablokkere.

Samtidig behandling

Timolol kan ha interaksjoner med andre legemidler (se pkt. 4.5). Det anbefales ikke å bruke to lokale prostaglandiner.

Okulære effekter

Travoprost kan gradvis forandre øyenfargen ved å øke antall melanosomer (pigmentgranula) i melanocytter. Før behandling igangsettes må pasientene informeres om muligheten for permanent forandring av øyenfarge. Unilateral behandling kan føre til permanent heterokromi.

Langtidsvirkningene på melanocytene og eventuelle følger av dette er foreløpig ukjente. Forandringen av fargen på iris skjer langsomt og ses ofte ikke før etter måneder eller år. Forandring av øyenfarge er hovedsakelig sett hos pasienter med flerfarget iris, f.eks. blåbrun, gråbrun, gulbrun og grønnbrun, men er også observert hos pasienter med brune øyne. Typisk sprer den brune pigmenteringen rundt pupillen seg fra sentrum og konsentrisk mot periferien i de berørte øynene, men hele iris eller deler av denne kan bli mer brunlig. Etter seponering er det ikke observert videre økning i brun irispigmentering.

I kontrollerte, kliniske studier har det blitt rapportert at huden rundt øyet og/eller på øyelokket har blitt mørkere i forbindelse med bruk av travoprost.

Periorbitale endringer og endringer i øyelokket, deriblant fordypning av øyelokksulcus, er observert med prostaglandinanaloger.

Travoprost kan gradvis forandre øyevippene i det behandlede øyet/øynene, og slike forandring har blitt sett hos omtrent halvparten av pasientene i kliniske studier og inkluderer: økt lengde, tykkelse, pigmentering og/eller antall øyevipper. Mekanismen bak forandring av øyevipper og langtidsvirkningene av dette er foreløpig ukjent.

Forsøk på aper har vist at travoprost kan forårsake en liten økning i den palpebrale fissuren. Dette ble imidlertid ikke sett i de kliniske studiene og regnes som artsspesifikt.

Det foreligger ingen erfaring med travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning ved inflammatoriske øyelidelser eller ved neovaskulær vinkelblokk, trangvinkel eller medfødt glaukom, og bare begrenset erfaring ved tyreoidale øyesykdommer, ved åpenvinkelglaukom hos pseudofake pasienter og ved pigment- eller pseudoeksfoliativt glaukom.

Makulaødem er rapportert ved behandling med F_{2a}-prostaglandinanaloger. Forsiktighet anbefales ved bruk av Travoprost/Timolol Medical Valley hos afake pasienter, pseudofake pasienter med en skadet bakre linsekapsel eller implantert forkammerlinse, eller hos pasienter med kjente risikofaktorer for cystoid makulaødem.

Hos pasienter med kjente risikofaktorer for irititt/uveitt, og hos pasienter med aktiv intraokulær inflammasjon, bør Travoprost/Timolol Medical Valley brukes med forsiktighet.

Hjelpestoffer

Travoprost/Timolol Medical Valley inneholder benzalkoniumklorid, som er kjent for å forårsake misfarging av myke kontaktlinser. Unngå kontakt med myke kontaktlinser.

Pasienter skal informeres om at kontaktlinser bør fjernes før bruk av Travoprost/Timolol Medical Valley og at man bør vente i 15 minutter etter drypping av dosen før kontaktlinsene settes inn igjen (se pkt. 4.2).

Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Benzalkoniumklorid skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og pasienter der det er risiko for sykdom på hornhinnen.

Pasienter bør følges opp regelmessig ved langvarig bruk.

Travoprost/Timolol Medical Valley inneholder makrogolglyserolhydroksystearat 40, som kan forårsake hudreaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier med travoprost eller timolol er blitt utført.

Samtidig bruk av oftalmisk oppløsning med betablokkere og orale kalsiumkanalblokkere, adrenerge betablokkere, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasymptomimetika eller guanetidin kan gi tilleggseffekter som fører til hypotensjon og/eller markert bradykardi. Den hypertensive reaksjonen ved plutselig seponering av klonidin kan forsterkes av betablokkere.

Forsterket systemisk betablokkade (f.eks. redusert hjerterytme, depresjon) er blitt rapportert ved samtidig behandling med CYP2D6-hemmere (f.eks. kinidin, fluoksetin, paroksetin) og timolol.

Mydriasis som følge av samtidig bruk av oftalmiske betablokkere og adrenalin (epinefrin) er rapportert i noen tilfeller.

Betablokkere kan øke den hypoglykemiske effekten av antidiabetiske legemidler. Betablokkere kan maskere tegn og symptomer på hypoglykemi (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon

Travoprost/Timolol Medical Valley skal ikke brukes av fertile kvinner, med mindre sikker prevensjon benyttes (se pkt. 5.3).

Graviditet

Travoprost har skadelige farmakologiske effekter på graviditetsforløpet og/eller på fosteret/det nyfødte barnet.

Det finnes ingen eller begrensede data vedrørende bruk av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning eller de enkelte virkestoffene hos gravide kvinner. Timolol skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Epidemiologiske studier har ikke avdekket misdannelser, men viser en risiko for intrauterin veksthemming når betablokkere administreres peroralt. I tillegg er det observert tegn og symptomer på betablokkade (f.eks. bradykardi, hypotensjon, pustebesvær og hypoglykemi) hos nyfødte når betablokkere har vært administrert frem til fødselen.

Hvis Travoprost/Timolol Medical Valley administreres før fødselen, skal det nyfødte barnet overvåkes nøye i de første levedagene.

Travoprost/Timolol Medical Valley bør ikke brukes under graviditet, såfremt det ikke er helt nødvendig. For informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Amming

Det er ukjent om travoprost fra øyedråper blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at travoprost og metabolitter kan skilles ut i morsmelk. Timolol blir skilt ut i morsmelk og har potensial til å forårsake alvorlige bivirkninger hos det ammende barnet. Ved terapeutiske doser av timolol i form av øyedråper er det imidlertid ikke sannsynlig at det vil komme store nok mengder i brystmelken til å produsere kliniske symptomer på betablokkade hos spedbarnet. For informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Bruk av Travoprost/Timolol Medical Valley hos ammende er ikke anbefalt.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekten av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning på fertiliteten hos mennesker. Dyrestudier viste ingen effekt av travoprost på fertilitet ved doser opp til 75 ganger den maksimalt anbefalte okulære dosen for mennesker, mens ingen relevant effekt av timolol ble sett på dette dosenivået.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Travoprost/Timolol Medical Valley har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Som med alle øyedråper kan midlertidig uklart syn og andre synsforstyrrelser forekomme. Hvis pasienten opplever uklart syn ved drypping, må han/hun vente til synet er klart før han/hun kjører bil eller bruker maskiner. Travoprost/Timolol Medical Valley kan også forårsake hallusinasjoner, svimmelhet, nervøsitet og/eller tretthet (fatigue) (se pkt. 4.8) som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør frarådes å kjøre bil og bruke maskiner hvis disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier som omfattet 2170 pasienter som ble behandlet med travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning var okulær hyperemi den hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningen (12,0 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene oppført i følgende tabell ble observert i kliniske studier eller etter markedsføring. De er sortert etter organklasser og klassifisert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver gruppe presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Hyppighet	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet
Psykiatriske lidelser	Sjeldne	Nervøsitet
	Ikke kjent	Hallusinasjoner*, Depresjon
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Svimmelhet, hodepine
	Ikke kjent	Cerebrovaskulære hendelser, synkope, parestesi
Øyesykdommer	Svært vanlige	Okulær hyperemi
	Vanlige	Punktkeratitt, øyesmerter, synsforstyrrelser, uklart syn, tørre øyne, pruritus i øyet, okulært ubehag, øyeirritasjon
	Mindre vanlige	Keratitt, iritt, konjunktivitt, inflammasjon i fremre kammer, blefaritt, fotofobi, redusert synsskarphet, astenopi, opphovning i øyet, økt tåreflod, erytem på øyelokket, vekst i øyenvippene, øyeallergi, konjunktivalt ødem, øyelokksødem
	Sjeldne	Korneal erosjon, meibomianitt, konjunktival blødning, skorpedannelse på øyelokksranden, trikiasis, distikiasis
	Ikke kjent	Makulaødem, nedhengende øyelokk (ptose), fordypning av øyelokkets fold, hyperpigmentering av iris, forstyrrelser på hornhinnen

Organklasser	Hyppighet	Bivirkninger
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Bradykardi
	Sjeldne	Arytmi, uregelmessig hjerterytme
	Ikke kjent	Hjertesvikt, takykardi, brystmerter, palpitasjoner
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hypertensjon, hypotensjon
	Ikke kjent	Perifert ødem
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Dyspné, postnasalt drypp
	Sjeldne	Dyspnoe, bronkospasme, hoste, halsirritasjon, orofaryngeal smerte, neseubehag
	Ikke kjent	Astma
Gastrointestinale sykdommer	Ikke kjent	Dysgeusi
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Økt alanin-aminotransferase og aspartat-aminotransferase
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Kontaktdermatitt, hypertrikose hyperpigmentering i hud (periokulær)
	Sjeldne	Urtikaria, misfarging av huden, alopesi (hårfall),
	Ikke kjent	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Sjeldne	Smerter i ekstremiteter
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Kromaturi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Sjeldne	Tørste, fatigue

* bivirkninger registrert med timolol.

Andre bivirkninger som er observert med et av virkestoffene og som muligens kan forekomme med Travoprost/Timolol Medical Valley:

Travoprost

Organklasser	Foretrukket term for MedDRA
Forstyrrelser i immunsystemet	Sesongpreget allergi
Psykiatriske lidelser	Angst, insomni
Øyesykdommer	Uveitt, konjunktivale lidelser, konjunktivale follikler, puss, periorbittalt ødem, pruritus på øyelokket, ektropion, katarakt, iridosyklitt,

	herpes simplex på øyet, øyebetennelse, fotopsi, eksem på øyelokket, lysglimt, hypoestesi i øyet, pigmentering i fremre kammer, mydriase, hyperpigmentering av øyevippene, tykkere øyevipper, defekt i synsfeltet
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo, tinnitus
Hjertesykdommer	Redusert diastolisk blodtrykk, økt systolisk blodtrykk
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Forverret astma, allergisk rinitt, epistaksis, respirasjonsforstyrrelser, tett nese, tørr nese
Gastrointestinale sykdommer	Reaktivering av magesår, gastrointestinale forstyrrelser, diaré, forstoppelse, munntørrehet, magesmerter, kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Hudavskalling, unormal hårtekstur, allergisk dermatitt, endring i hårfarge, madarose, pruritus, unormal hårvekst, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskler og skjelett, artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Dysuri, urininkontinens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni
Undersøkelser	Økt prostataspesifikt antigen

Timolol

I likhet med andre oftalmiske legemidler absorberes timolol systemisk. Dette kan føre til bivirkninger som ligner de som er sett for systemiske betablokkere. Ytterligere angitte bivirkninger omfatter reaksjoner som er observert innenfor klassen av oftalmiske betablokkere. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter oftalmisk administrasjon er lavere enn ved systemisk administrasjon. For informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Organklasser	Foretrukket term for MedDRA
Forstyrrelser i immunsystemet	Systemiske allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, urtikaria, lokalisert og generalisert utslett, kløe, anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	Hallusinasjon, Insomni, mareritt, hukommelsestap
Nevrologiske sykdommer	Cerebral iskemi, økte tegn og symptomer på myasthenia gravis
Øyesykdommer	Tegn og symptomer på okulær irritasjon (f.eks. brennende følelse, svie, kløe, rennende øyne, rødhet), koroidal avløsning etter filtreringskirurgi (se pkt. 4.4), redusert følsomhet i hornhinnen, diplopi
Hjertesykdommer	Ødem, kongestiv hjertesvikt, atrioventrikulær blokk, hjertestans
Karsykdommer	Raynauds fenomen, kalde hender og føtter

Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, dyspepsi, diaré, munntørrehet, magesmerter, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Psoriasislignende utslett eller forverring av psoriasis
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Seksuell dysfunksjon, redusert libido
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er liten sannsynlighet for at topisk overdosering av Travoprost/Timolol Medical Valley vil forekomme eller er assosiert med toksisitet.

Ved utilsiktet inntak kan symptomene på en overdose av systemiske betablokkere omfatte bradykardi, hypotensjon, bronkospasme og hjertesvikt.

Ved overdosering av Travoprost/Timolol Medical Valley skal det gis symptomatisk og støttende behandling. Timolol fjernes ikke lett ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler, glaukommidler og miotika, ATC-kode: S01E D51

Virkningsmekanisme

Travoprost/Timolol Medical Valley inneholder to virkestoffer: travoprost og timololmaleat. Disse to virkestoffene reduserer det intraokulære trykket (IOP) gjennom komplementære virkningsmekanismer. Kombinert gir virkestoffene ekstra IOP-reduksjon sammenlignet med hver av virkestoffene alene.

Travoprost, en prostaglandin $F_{2\alpha}$ -analog, er en full agonist som er svært selektiv og har høy affinitet til prostaglandin-FP-reseptoren. Travoprost reduserer det intraokulære trykket ved å øke drenasjen av kammervann via trabekelverket og det uveosklerale avløpet. Reduksjon av IOP hos en person starter innen ca. 2 timer etter administrering, og maksimal effekt oppnås etter 12 timer. Signifikant reduksjon av intraokulært trykk kan opprettholdes i perioder over 24 timer etter en enkeltdose.

Timolol er en ikke-selektiv adrenerg blokker uten egenstimulerende (intrinsic) sympatomimetisk effekt, depressiv effekt på myokard eller membranstabiliserende aktivitet. Tonografi- og fluorofotometristudier på mennesker viser at hovedeffekten er relatert til redusert dannelselse av kammervann og en svak økning i drenasje.

Sekundær farmakologi

Travoprost økte signifikant blodtilstrømningen til synsnerven hos kaniner etter 7 dager med topikal okulær administrering (1,4 mikrogram, én gang daglig).

Farmakodynamiske effekter

Klinisk effekt

I en kontrollert, klinisk studie over 12 måneder som omfattet pasienter med åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon og gjennomsnittlig baseline IOP på 25 til 27 mmHg, var den gjennomsnittlige IOP-senkende effekten av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning (én gang daglig om morgenen) på mellom 8 og 10 mmHg. Med hensyn til gjennomsnittlig IOP-reduksjon viste travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning "non-inferiority" ved ethvert tidspunkt ved alle besøk, sammenlignet med latanoprost 50 mikrogram/ml + timolol 5 mg/ml.

I en kontrollert, klinisk studie over 3 måneder som omfattet pasienter med åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon og gjennomsnittlig baseline IOP på 27 til 30 mmHg, var den gjennomsnittlige IOP-senkende effekten av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning (én gang daglig om morgenen) på mellom 9 og 12 mmHg. Dette var opptil 2 mmHg mer enn effekten av travoprost 40 mikrogram/ml (én gang daglig om kvelden), og 2–3 mmHg mer enn effekten av timolol 5 mg/ml (to ganger daglig). En statistisk større reduksjon av gjennomsnittlig IOP om morgenen (kl. 8.00, dvs. 24 timer etter siste dose med travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning) ble observert ved alle besøk i løpet av hele studien sammenlignet med travoprost.

I to kontrollerte, kliniske studier over 3 måneder som omfattet pasienter med åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon og gjennomsnittlig baseline IOP på 23 til 26 mmHg, var den gjennomsnittlige IOP-senkende effekten av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning (én gang daglig om morgenen) på mellom 7 og 9 mmHg. Gjennomsnittlige IOP-reduksjoner viste "non-inferiority", selv om de var numerisk lavere sammenlignet med dem som ble oppnådd ved samtidig behandling med travoprost 40 mikrogram/ml gitt én gang daglig om kvelden, og timolol 5 mg/ml gitt én gang daglig om morgenen.

I en 6-ukers kontrollert, klinisk studie som omfattet pasienter med åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon og gjennomsnittlig baseline IOP på 24 til 26 mmHg, var den gjennomsnittlige IOP-senkende effekten av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning (polykvaternium-1-konservert) gitt én gang daglig om morgenen, på 8 mmHg og tilsvarende travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning (benzalkoniumklorid-konservert).

Inklusjonskriteriene var like i begge studier med unntak av IOP ved inklusjon og respons på tidligere IOP-behandling. Den kliniske utviklingen av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning omfattet både behandlingsnaive og tidligere behandlede pasienter. Utilstrekkelig respons på monoterapi var ikke et inklusjonskriterium.

Eksisterende data tyder på at dosering om kvelden kan ha noen fordeler når det gjelder reduksjon av IOP. Det bør tas hensyn til pasientens anledning til og sannsynlighet for å overholde doseringsregimet, når det anbefales å ta dråpene om morgenen eller om kvelden.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Travoprost og timolol absorberes gjennom hornhinnen. Travoprost er et pro-drug som esterhydrolyseres i hornhinnen til aktiv fri syre. Etter administrasjon av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning PQ én gang daglig hos friske personer (N = 22) i 5 dager, kunne fri syre av travoprost ikke måles i plasmaprøver fra flertallet av personene (94,4 %) og var vanligvis ikke detekterbar én time etter dosering. Når konsentrasjonen kunne måles ($\geq 0,01$ ng/ml, deteksjonsgrense), varierte den fra 0,01 til 0,03 ng/ml. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ av timolol ved steady-state var 1,34 ng/ml, og $t_{\max}$ var ca. 0,69 timer etter administrasjon av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning én gang daglig.

Distribusjon

Travoprost fri syre kan måles i kammervannet i løpet av de første timene hos dyr, og kun i løpet av den første timen i humant plasma etter okulær administrasjon av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning. Timolol kan måles i humant kammervann etter okulær administrasjon av timolol og i plasma i opptil 12 timer etter okulær administrasjon av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning.

Biotransformasjon

Metabolisme er hovedveien for eliminasjon av både travoprost og den aktive frie syren. Den systemiske metabolismen er parallell til endogene prostaglandiner $F_{2\alpha}$ som karakteriseres ved reduksjon av 13-14-dobbeltbindingen, oksidasjon av 15-hydroksyl og β -oksidasjon av den øvre sidekjeden.

Timolol metaboliseres via to veier. Den ene gir en etanolamin-sidekjede på tiadiazol-ringen, og den andre gir en etanol-sidekjede på morfolin-nitrogenet og en annen, lignende sidekjede med en karbonylgruppe ved nitrogenet. Halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) for timolol er 4 timer etter okulær administrasjon av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning.

Eliminasjon

Fri syre av travoprost og dens metabolitter skilles hovedsakelig ut via nyrene. Mindre enn 2 % av en okulær dose travoprost ble funnet i urinen som fri syre. Timolol og dens metabolitter skilles hovedsakelig ut via nyrene. Omtrent 20 % av en dose timolol skilles uforandret ut i urinen, og resten skilles ut i urinen som metabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrasjon av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning to ganger daglig hos aper har vist seg å medføre økt palpebral fissur og økt irispigmentering i likhet med det som er sett ved okulær administrasjon av prostanoider.

Travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning konserverte med polykvaternium-1 fremkalte minimal okulær overflatetoksisitet på dyrkede humane hornhinneceller og etterfølgende okulær administrasjon hos kaniner, sammenlignet med øyedråper konserverte med benzalkoniumklorid.

Travoprost

Topikal administrasjon av travoprost hos aper med konsentrasjoner på opptil 0,012 % i høyre øye, to ganger daglig i ett år resulterte ikke i systemisk toksisitet.

Reproduksjonstoksikologiske studier med travoprost er blitt utført på rotter, mus og kaniner ved systemisk administrasjon. Funn var relatert til FP-reseptoragonistaktivitet i livmor med tidlig fosterdød, post-implantasjonstap og fostertoksisitet. Systemisk administrasjon av travoprost i doser på mer enn 200 ganger den kliniske dosen i løpet av organogeneseperioden resulterte i økt antall misdannelser hos drektige rotter. Det ble målt lave nivåer av radioaktivitet i fostervæske og i fostervev fra drektige rotter som hadde fått tilført ^3H -travoprost. Reproduksjons- og utviklingsstudier har vist en potent effekt på fostertap med en høy frekvens hos rotter og mus (henholdsvis 180 pg/ml og 30 pg/ml plasma) ved eksponering fra 1,2 til 6 ganger den kliniske eksponeringen (opptil 25 pg/ml).

Timolol

Prekliniske data for timolol indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. Reproduksjonstoksikologiske studier med timolol viste en forsinket ossifikasjon hos rottefoster uten negative effekter på den postnatale utviklingen (7000 ganger den kliniske dosen) og med økt resorpsjon av foster hos kaniner (14 000 ganger den kliniske dosen).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid
Makrogolglyserolhydroksystearat 40
Trometamol
Dinatriumedetat
Borsyre (E284)
Mannitol (E421)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år
Kastes 4 uker etter første åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur før åpning. Oppbevar flasken i posen for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser etter første åpning.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml flaske av polypropylen med fargeløs dråpespiss av LDPE og hvit, ugjennomsiktig HDPE/LDPE- eller HDPE skrukork med forsegling. Hver flaske er forseglet i en pose. Hver flaske inneholder 2,5 ml oppløsning.

Pakninger med 1, 3 eller 6 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11705

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. januar 2019

Dato for siste fornyelse: 12. april 2023

10. OPPDATERINGSDATO

25.01.2024