

1. LEGEMIDLETS NAVN

Travabloc 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 40 mikrogram travoprost og 6,83 mg timololmaleat (tilsvarende 5 mg timolol).

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, vandig oppløsning, praktisk talt fri for partikler.

pH: 5,5 – 7,0

Osmolalitet: 252 – 308 mosmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Travabloc 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 dose for voksen og eldre

Drypp én dråpe Travabloc i konjunktivalsekken i det/de berørte øyet/øynene én gang daglig morgen eller kveld. Travabloc bør gis til samme tid hver dag.

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Det har ikke vært foretatt studier med Travabloc eller timolol 5 mg/ml øyedråper på pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Bruk av travoprost på pasienter med mild eller alvorlig nedsatt leverfunksjon og på pasienter med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance så lav som 14 ml/min) er studert. Det var ikke nødvendig å justere dosen for disse pasientene.

Det er ikke nødvendig å justere dosen med Travabloc for pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Travabloc hos barn og ungdom i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til okulær bruk.

Pasienten må fjerne beskyttende innpakningen rett før første gangs bruk. For å unngå kontaminering av dråpetellerpipetten og oppløsningen, må man påse at dråpetellerpipetten på flasken ikke berører øyelokkene, omgivelsene rundt øynene eller andre overflater.

Når nasolakrimal okklusjon blir brukt eller øyelokkene er lukket i 2 minutter, reduseres den systemiske absorpsjonen. Dette kan gi en reduksjon i systemiske bivirkninger og økt lokal aktivitet (se pkt. 4.4).

Hvis mer enn ett øyedråpe-produkt brukes samtidig, må legemidlene gis med minst 5 minutters mellomrom (se pkt. 4.5).

Når man bytter fra annen antiglaukombehandling til Travabloc, bør man først starte med Travabloc dagen etter at man har avsluttet den forrige behandlingen.

Pasientene skal ta ut kontaktlinser før de bruker Travabloc, og vente i 15 minutter før de setter inn kontaktlinsene igjen etter drypping (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) 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.
- Sinusbradykardi, syk sinusknute- syndrom, inkludert sinoatrial blokk, andre- eller tredjegrads atrioventrikulær blokk som ikke er kontrollert med pacemaker. Åpenbar hjertesvikt eller kardiogent sjokk.
- Alvorlig allergisk rhinitt og korneal dystrofi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Systemiske effekter

Som andre topisk applikerte oftalmologiske preparater, absorberes travoprost og timolol systemisk. På grunn av den beta-adrenerge komponenten timolol, kan samme kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger som er observert ved bruk av systemiske adrenerge betablokkerlegemidler, forekomme. Forekomsten av systemiske bivirkninger av legemiddelet etter topisk oftalmisk administrasjon er lavere enn for 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. Behandling med andre

aktive virkestoffer bør vurderes i stedet. Pasienter med hjerte- og karsykdommer bør følges nøye opp med hensyn til forverring av disse sykdommene samt bivirkninger.

Man må være forsiktig med å gi betablokkere til pasienter med hjerteblokk av første grad, fordi betablokkere har en negativ effekt på ledningshastighet.

Vaskulære sykdommer

Pasienter med alvorlige perifere sirkulatoriske forstyrrelser/lidelser (dvs. alvorlige former av 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 oftalmiske betablokkere.

Travabloc bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og bare hvis den potensielle fordelene 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

Adregene betablokkerlegemidler er rapportert å forsterke muskelsvakhet som er konsistent med visse myasteniske symptomer (f.eks. diplopi, ptose og generalisert svakhet).

Hornhinnesykdommer

Oftalmiske betablokkere kan forårsake tørre øyne. Pasienter med hornhinnesykdommer bør behandles med forsiktighet.

Koroidal avløsning

Koroidal avløsning er blitt rapportert ved administrering av medikamenter som reduserer mengde kammervann i øyet (f.eks. timolol, acetazolamid) etter filtreringsprosedyrer.

Andre betablokkere

Effekten på intraokulært trykk eller de kjente effektene av systemisk betablokkade kan bli forsterket når timolol gis til pasienter som allerede bruker et systemisk betablokkerende legemiddel. Responsen til disse pasientene bør følges nøye. Samtidig bruk av to topiske adrenerge betablokkere anbefales ikke (se avsnitt 4.5).

Kirurgisk anestesi

Betablokkerende oftalmologiske preparater kan blokkere systemiske beta-agonistiske effekter av f.eks. adrenalin. Anestesilegen bør informeres hvis pasienten bruker timolol.

Hypertyreoidisme

Betablokkere kan maskere tegn på hypertyreoidisme.

Hudkontakt

Prostaglandiner og prostaglandinanaloger er biologisk aktive 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 flaskens innhold. Dersom det ved et uhell oppstår kontakt med innholdet i en flaske, vaskes det berørte kontaktområdet grundig og umiddelbart.

Anafylaktiske reaksjoner

Når pasienter som har hatt atopi eller en alvorlig anafylaktisk reaksjon på en rekke allergener tar betablokkere, kan disse pasientene bli mer sensitive for gjentatt eksponering for slike allergener og respondere dårligere på vanlig doser adrenalin, som brukes for å behandle anafylaktiske reaksjoner.

Samtidig behandling

Timolol kan interagere med andre legemidler (se avsnitt 4.5).

Det anbefales ikke å bruke to lokale prostaglandiner.

Okulære effekter

Travoprost kan gradvis forandre øyenfargen ved å øke antallet melanomer (pigmentgranulat) i melanocytter. Før behandling igangsettes, må pasienten informeres om muligheten for en permanent forandring av øyenfargen. Unilateral behandling kan resultere i permanent heterokromi. Langtidseffektene på melanocytene og eventuelle følger av dette er foreløpig ukjente. Forandringen av fargen på iris utvikler seg langsomt og ses ofte ikke før etter måneder eller år. Forandring av øyefarge er hovedsakelig sett hos pasienter med flerfarget iris, f.eks. blåbrun, gråbrun, gulbrun og grønnbrun, men har også observert hos pasienter med brune øyne. Typisk sprer den brune pigmenteringen seg fra sentrum og konsentrisk mot periferien i berørte øynene, men hele irisen eller deler av denne kan bli mer brunlig. Etter seponering av behandlingen er det ikke observert videre økning i brunt irispigmentering.

I kontrollerte kliniske studier har det blitt rapportert at huden rundt og/eller øyelokkene har blitt mørkere i sammenheng med bruken av travoprost.

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

Travoprost kan gradvis forandre øyevippene i det/de 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 vipper. Mekanismen bak forandring av øyevippene og langtidsvirkningene av dette er foreløpig ukjent.

Ved forsøk på aper er det vist at travoprost kan forårsake en liten økning i den palpebrale fissuren. Dette ble imidlertid ikke sett i de kliniske studiene og regnes som artsspesifikk.

Det foreligger ingen erfaring med Travabloc ved inflammatoriske øyelidelser eller ved neovaskulær vinkelblokk, trangvinkel eller medfødt glaukom, og kun begrenset erfaring ved tyreoidale øyesykdommer, ved åpenvinkelglaukom hos pseudofake pasienter og ved pigment-eller pseudoeksfoliativ glaukom.

Makulaødem er rapportert under behandling med $F_{2\alpha}$ prostaglandinanaloger. Forsiktighet anbefales ved bruk av Travabloc hos afake pasienter, pseudofake pasienter med en skadet bakre linsekapsel eller implantert forkammerlinse, eller hos pasienter med kjente risikofaktorer for cystoid makulaødem.

Travabloc kan brukes med forsiktighet hos pasienter med predisponerte risikofaktorer for iritt/uveitt, og hos pasienter med aktiv intraokulær inflammasjon.

Hjelpestoffer

Travabloc inneholder benzalkoniumklorid som er kjent for å misfarge myke kontaktlinser. Unngå kontakt med myke kontaktlinser.

Pasientene må informeres om at kontaktlinser bør fjernes før bruk av Travabloc og at man bør vente i 15 minutter etter inndrypping av dosen før gjeninnsetting (se pkt. 4.2). Det er rapportert at benzalkoniumklorid kan forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen

og hornhinnen. Bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og hos pasienter hvor hornhinnen kan være kompromittert.

Pasienter bør overvåkes ved langvarig bruk.

Travabloc inneholder makrogolglyserolhydroksystearat 40 som kan forårsake hudreaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført spesifikke interaksjonsstudier med travoprost eller timolol.

Samtidig bruk av oftalmisk oppløsning med betablokkere og orale kalsiumkanalblokkere, adrenerge betablokkere, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanetidin kan føre til additive effekter som hypotensjon og/eller markert bradykardi.

Den hypertensive reaksjonen på plutselig seponering av klonidin kan forsterkes av betablokkere.

Risiko for systemisk betablokade (f.eks. redusert hjerterefrekvens, 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 adrenalinn (epinefrin) er rapportert i enkelte tilfeller.

Betablokkere kan øke den hypoglykemiske effekten av antidiabetika.

Betablokkere kan maskere tegn og symptomer på hypoglykemi (se pkt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Travabloc må ikke brukes av fertile kvinner, med mindre adekvate prevensjon benyttes (se pkt. 5.3).

Graviditet

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

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av Travabloc eller de enkelte komponentene hos gravide kvinner. Timolol skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke det er strengt nødvendig.

Epidemiologiske studier har ikke avdekket misdannelser, men viser en risiko for intrauterin vekstretardasjon når betablokkere administreres peroralt. I tillegg er det observert tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotensjon, respirasjonsbesvær og hypoglykemi) hos nyfødte når betablokkere administrert frem til fødselen. Hvis Travabloc administreres frem til fødselen, bør den nyfødte overvåkes nøye de første levedagene.

Travabloc skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt 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 brystmelken. Timolol blir skilt ut i morsmelk og har potensial til å forårsake alvorlige bivirkninger hos det diende 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 betablokade hos spedbarnet. For informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon, se pkt 4.2.

Bruk av Travabloc hos ammende kvinner er ikke anbefalt.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekten av Travabloc på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viste ingen effekt av travoprost på fertilitet ved doser opp til 75 ganger den maksimale 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

Travabloc har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Som for alle øyedråper kan midlertidig tåkesyn eller andre synsforstyrrelser oppstå. Hvis tåkesyn oppstår ved drypning, må pasienten vente til synet er klart før man kjører bil eller bruker maskiner. Travabloc kan også forårsake hallusinasjoner, svimmelhet, nervøsitet og/eller tretthet (se pkt 4.8) som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier med 2 170 pasienter behandlet med Travabloc var okulær hyperemi den hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningen (12,0 %).

Sammendrag av bivirkningene i tabellform

Bivirkningene oppført i tabellen nedenfor ble observert i kliniske studier eller etter markedsføringsstart. De er rangert 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 utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Hyppighet	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet
Psykiatriske lidelser	Sjeldne	Nervøsitet
	Ikke kjent	Hallusinasjoner*, depresjon
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Svimmelhet, hodepine
	Ikke kjent	Cerebrovaskulær hendelse, synkope, parestesi
Øyesykdommer	Svært vanlige	Okulær hyperemi
	Vanlige	Punktkeratitt, øyesmerte, synsforstyrrelse, uklart syn, tørt øye, 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

Organklasser	Hyppighet	Bivirkninger
		øyelokket, vekst i øyenvippene, øyeallergi, konjunktivalt ødem, øyelokkødem
	Sjeldne	Korneal erosjon, meibomianitt, konjunktival blødning, skorpedannelse på øyelokkranden, trikiasis, dystikiasis
	Ikke kjent	Makulaødem, nedhengende øyelokk (ptose), fordypning av øyelokkets fold, hyperpigmentering av iris, forstyrrelser på hornhinnen
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, postnasal drypp
	Sjeldne	Dysfoni, bronkospasmer, hoste, halsirritasjon, orofaryngeal smerte, neseubehag
	Ikke kjent	Astma
Gastrointestinale sykdommer	Ikke kjent	Dysgeusi
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Kontaktdermatitt, hypertrikose, hyperpigmentering i hud (periokulær)
	Sjeldne	Urtikaria, alopecia, misfarging av huden
	Ikke kjent	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Sjeldne	Smerter i ekstremitetene
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Kromaturi
Generelle lidelser og	Sjeldne	Tørste, tretthet

Organklasser	Hyppighet	Bivirkninger
reaksjoner på administrasjonsstedet		

* bivirkninger registrert med timolol.

Andre bivirkninger som er observert med en av komponentene og som muligens kan opptre med Travabloc:

Travoprost

Organklasser	Foretrukket MedDRA-terminologi
Forstyrrelser i immunsystemet	Sesongpreget allergi
Psykiatriske lidelser	Angst, insomni
Øyesykdommer	Uveitt, konjunktivale follikler, puss, periorbitalt ødem, pruritus på øyelokket, ektropion, katarakt, iridosyklitt, herpes simplex på øyet, øyebetennelse, fotopsi, eksem på øyelokket, lysglimt, hypoestesi i øyet, pigmentering i fremre kammer, mydriasis, hyperpigmentering av øyevippene, tykkere øyevipper, defekt i synsfeltet
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo, tinnitus
Karsykdommer	Redusert diastolisk blodtrykk, økt systolisk blodtrykk
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Forverret astma, allergisk rhinitt, epistakse, respirasjonsforstyrrelser, tett nese, tørr nese
Gastrointestinale sykdommer	Reaktivering av magesår, gastrointestinal forstyrrelser, diaré, forstoppelse, munntørrehet, magesmerter, kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Hudeksfoliering, unormal hårstruktur, allergisk dermatitt, endringer 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 prostatisk spesifikt antigen

Timolol

I likhet med andre oftalmiske legemidler, vil timolol absorberes 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 av legemiddelet etter oftalmisk administrasjon er lavere enn ved systemisk administrasjon. For informasjon om reduksjon av systemisk absorpsjon se pkt. 4.2.

Organklasser	Foretrukket MedDRA-terminologi
Forstyrrelser i immunsystemet	Systemiske allergiske reaksjoner inkludert angioødem, urtikaria, lokalisert og generalisert utslett, kløe, anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	Hallusinasjoner, insomni, mareritt, hukommelsestap
Nevrologiske sykdommer	Cerebral iskemi, økte tegn og symptomer på myasthenia gravis
Øyesykdommer	Tegn og symptomer på okulær irritasjon (f.eks. brenning, svie, kløe, rennende øyne, rødhet), koroidal avløsning etter filtreringskirurgi (se pkt 4.4), redusert følsomhet i hornhinnen, diplopi
Hjertesykdommer	Ødem, kongestiv hjertesvikt, atrioventrikulært blokk, hjertestans
Karsykdommer	Raynauds fenomen, kalde hender og føtter.
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, dyspepsi, diaré, munntørrehet, magesmerter, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Psoriasiform utslett eller forverring av psoriasis
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Seksuell dysfunksjon, redusert libido
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er lite sannsynlig for at topisk overdosering med Travabloc forekommer eller er assosiert med toksisitet.

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

Ved overdosering av Travabloc må behandlingen være symptomatisk. Timolol fjernes ikke lett ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Oftalmologiske midler; antiglaukumpreparater og miotika, ATC-kode: S01ED51

Virkningsmekanisme

Travabloc inneholder to aktive substanser: travoprost og timololmaleat. Disse to substansene reduserer intraokulært trykk gjennom komplementære virkningsmekanismer. Kombinerte gir substansene ekstra IOP-reduksjon sammenlignet hver komponent 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 trabekulært 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 med en enkelt dose.

Timolol er et ikke-selektivt 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 administrasjon (1,4 mikrogram én gang daglig).

Farmakodynamiske effekter

Kliniske effekter

I en kontrollert klinisk studie over 12 måneder, på pasienter med åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon, med gjennomsnittlig baseline IOP på 25 til 27 mmHg, reduserte Travabloc gjennomsnittlig IOP med mellom 8 og 10 mmHg. Travabloc ble dosert én gang om dagen på morgenen. Ikke-inferioriteten (non-inferiority) til Travabloc sammenlignet med latanoprost 50 mikrogram/mL + timolol 5 mg/mL i gjennomsnittlig IOP-reduksjon ble demonstrert på alle tidspunkter ved alle besøk.

I en kontrollert studie over 3 måneder på pasienter med åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon, med gjennomsnittlig baseline IOP på 27 til 30 mmHg, reduserte Travabloc gjennomsnittlig IOP med mellom 9 og 12 mmHg. Travabloc ble dosert én gang om dagen på morgenen. Dette var opptil 2 mmHg mer enn effekten av travoprost 40 mikrogram/ml dosert én gang daglig om dagen på kvelden, og 2 til 3 mmHg mer enn effekten av timolol 5 mg/ml dosert to ganger om dagen. En statistisk større reduksjon av gjennomsnittlig IOP om morgenen (kl. 08.00, dvs. 24 timer etter siste dose med Travabloc) ble observert ved alle besøk i løpet av studien sammenlignet med travoprost.

I to kontrollerte kliniske studier, på tre måneder hver, på pasienter med åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon og gjennomsnittlig baseline IOP på 23 til 26 mmHg, var gjennomsnittlige IOP-reduksjonseffekten av Travabloc mellom 7 og 9 mmHg. Travabloc ble dosert én gang om dagen på morgenen. Gjennomsnittlig IOP-reduksjoner viste non-inferiority, selv om de var numerisk lavere, i forhold til dem som ble oppnådd ved samtidig behandling med travoprost 40 mikrogram/ml dosert én gang daglig om kvelden og timolol 5 mg/ml dosert én gang daglig om morgenen.

I en 6-ukers kontrollert klinisk studie av pasienter med åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon og gjennomsnittlig baseline IOP på 24 til 26 mmHg, var gjennomsnittlig IOP-senkende effekten av Travabloc (polyquaternium-1-konservert), dosert én gang daglig om morgenen, på 8 mmHg og tilsvarende Travabloc (benzalkoniumklorid-konservert).

Inklusjonskriteriene var like i begge studier, med unntak av IOP inngangskriteriene og respons på tidligere behandling. Den kliniske utviklingen av Travabloc omfattet både behandlingsnaive og behandlingserfarne pasienter. Utilstrekkelig respons på monoterapi var ikke et inklusjonskriterium.

Eksisterende data tyder på at kveldsdosering kan ha noen fordeler med hensyn til gjennomsnittlig IOP-reduksjon. Det bør tas hensyn til pasientens komfort og sannsynlige etterlevelse ved anbefaling av dosering morgen versus kveld.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Travoprost og timolol absorberes gjennom hornhinnen. Travoprost er et pro-drug som esterhydrolyseres i hornhinnen til aktive fri syre. Etter administrering av Travabloc PQ én gang daglig hos friske forsøkspersoner (N=22) i 5 dager, kunne det ikke måles fri syre av travoprost i plasmaprøver fra flertallet av forsøkspersonene (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 timolol steady C_{maks} var 1,34 ng/ml og T_{maks} var omtrent 0,69 timer etter administrering én gang daglig av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper.

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 Travabloc. Timolol kan måles i kammervann etter okulær administrering av timolol og i plasma i opptil 12 timer etter okulær administrasjon av Travabloc.

Biotransformasjon

Metabolisme er hovedveien for eliminasjon av både travoprost og den aktive frie syren. Den systemiske metabolismen er parallell til endogen prostaglandiner $F_{2\alpha}$ som karakteriseres ved reduksjon av den 13-14 dobbeltbindingen, oksidasjon av 15-hydroksyl og β -oksidative 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 ($t_{1/2}$) er 4 timer etter okulær administrasjon av Travabloc.

Eliminasjon

Fri syre av travoprost og dens metabolitter skilles hovedsakelig 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 % en dose timolol skilles uforandret ut i urinen og resten skilles i urinen som metabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrering av Travabloc to ganger daglig hos aper har vist seg å medføre en økt palpebral fissur og øke irispigmenteringen i likhet med det som er sett ved okulær administrasjon av prostanoider.

Travabloc konserverert med polyquaternium-1 fremkalte minimal okulær overflatetoksisitet, sammenlignet med øyedråper konserverert med benzalkoniumklorid, på dyrkede, humane hornhinneceller og etterfølgende okulær administrasjon i kaniner.

Travoprost

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

Reproduksjonstoksisitetsstudier er blitt utført på rotter, mus og kaniner ved systemisk administrasjon. Funn var relatert til FP-reseptoragonist aktivitet i uterus med tidlig fosterdød, post-implantasjonstap og fostertoksisitet. Hos gravide rotter resulterte systemisk administrasjon av travoprost, i doser mer enn 200 ganger den kliniske dosen, gjennom organogeneseperioden, i økt antall misdannelser. Lave nivåer av radioaktivitet ble målt i amnionvæsken og i fostervev fra gravide 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. Reproduksjonstoksisitetsstudier med timolol viste forsinket ossifikasjon hos rottefostre uten negative effekter på den postnatale utviklingen (7 000 ganger den kliniske dosen) og økt resorpsjon hos kaniner (14 000 ganger den kliniske dosen).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid
Makrogolglyserolhydroksystearat 40
Trometamol
Dinatriumedetat
Borsyre (E284)
Mannitol (E 421)
Natriumhydroksid (E524) (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker eller 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 før åpning. Oppbevar flasken i doseposen for å beskytte mot lys.

Etter anbrudd krever dette legemidlet ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polypropylenflaske på 5 ml med fargeløs LDPE dyse og hvit ugjennomsiktig HDPE/LDPE hette med forsegling. Hver flaske er pakket i en dosepose. Hver flaske inneholder 2,5 ml oppløsning.

Pakningsstørrelser på 1 eller 3 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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSN

Blumont Ofta Trading Ltd.
33 Old Railway Road,
Birkirkara, BKR1617
Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15746

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. februar 2025

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

12.02.2025