

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Travoprost/Timolol Mylan 40 mikrog/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 40 mikrogrammaa travoprostia sekä timololimaleaattia määrän, joka vastaa 5 mg:aa timololia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää 150 mikrogrammaa bentsalkoniumkloridia ja 5 mg makrogoliglyserolihydroksistearaatti 40:tä, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos (silmatipat)

Kirkas, väritön vesiliuos, joka ei käytännössä sisällä hiukkasia.

pH: 5,5–7,0

Osmolaliteetti: 252–308 mOsmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Travoprost/Timolol Mylan -silmatippaliuoksen käyttöaiheena on silmänsisäisen paineen alentaminen aikuispotilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai okulaarinen hypertensio ja joilla paikalliset beetasalpaajat tai prostaglandiini-analogit eivät ole tuoneet riittävää hoitovastetta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, iäkkäät potilaat mukaan lukien

Annostus on yksi tippa Travoprost/Timolol Mylan -silmatippoja hoidettavan silmän (silmiä) sidekalvopussiin kerran vuorokaudessa aamulla tai illalla. Annos tulisi ottaa joka päivä samaan aikaan.

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa tulee jatkaa seuraavalla annoksella tavalliseen tapaan. Annos ei saa olla suurempi kuin yksi tippa hoidettavaa silmää kohti vuorokaudessa.

Erytispotilasryhmät

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältävän silmatippaliuoksen tai 5 mg/ml timololia sisältävien silmatippojen käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty.

Travoprostin käyttöä on tutkittu maksan vajaatoimintaa (lievästä vaikeaan) ja munuaisten vajaatoimintaa (lievästä vaikeaan, kreatiniinipuhdistuma niinkin alhainen kuin 14 ml/min) sairastavilla potilailla. Annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen näillä potilailla.

On epätodennäköistä, että Travoprost/Timolol Mylan -silmätippojen annostusta tarvitsisi muuttaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältävän silmätippaliuoksen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Silmään.

Potilaan tulee poistaa pullon suojaussi vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa. Tiputuskärjen ja liuoksen kontaminaation välttämiseksi on varottava koskettamasta silmäluomia, silmänympärysalueita tai muita pintoja pullon tiputuskärjellä.

Nasolakrimaalinen okklusio tai silmäluomen kevyt sulkeminen kahdeksi minuutiksi vähentää systeemistä imeytymistä. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Jos käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti annettavaa silmälääkettä, eri lääkkeiden antamisen välillä tulee pitää vähintään 5 minuutin tauko (ks. kohta 4.5).

Kun toisesta paikallisesti käytettävästä glaukoomalääkkeestä siirrytään Travoprost/Timolol Mylan -silmätippoihin, toinen lääkitys lopetetaan ja Travoprost/Timolol Mylan -silmätippojen käyttö aloitetaan seuraavana päivänä.

Potilaita on neuvottava poistamaan pehmeät piilolinssit ennen Travoprost/Timolol Mylan -silmätippojen käyttöä ja odottamaan 15 minuuttia lääkkeen tiputtamisen jälkeen ennen piilolinssien asettamista uudelleen paikalleen (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys muille beetasalpaajille.
- Reaktiivinen hengitystiesairaus, mukaan lukien keuhkoastma tai aikaisempi keuhkoastma, vaikea keuhkohtaumatauti.
- Sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä, mukaan lukien sinoatriaalinen katkos, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, jota ei hallita tahdistimella. Todettu sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki.
- Vaikea allerginen nuha ja sarveiskalvon dystrofiat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systeemiset vaikutukset

Kuten muut paikallisesti annettavat silmävalmisteet, myös travoprosti ja timololi imeytyvät systeemisesti. Beeta-adrenergisen komponentin, timololin, vuoksi valmiste voi aiheuttaa samantyyppisiä sydän- ja verisuonijärjestelmään, keuhkoihin ja muualle kohdistuvia haittavaikutuksia kuin systeemiset beetasalpaajia sisältävät lääkevalmisteet. Systeemisten haittavaikutusten esiintyvyys silmävalmisteiden paikallisen käytön jälkeen on vähäisempää kuin systeemisen käytön jälkeen. Systeemisen imeytymisen vähentämisestä on lisätietoja kohdassa 4.2.

Sydänhäiriöt

Sydän- ja verisuonitautia (esim. sepelvaltimotautia, Prinzmetalin angiinaa tai sydämen vajaatoimintaa) ja hypotensiota sairastavilla potilailla beetasalpaajahoitoa on arvioitava kriittisesti ja hoitoa muilla vaikuttavilla aineilla on harkittava. Sydän- ja verisuonitautia sairastavia potilaita on tarkkailtava oireiden pahenemisen ja haittavaikutusten ilmenemisen varalta.

Koska beetasalpaajilla on haitallinen vaikutus johtumisaikaan, niitä on määrättävä varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Verisuonistohäiriöt

Jos potilaalla on vaikeita perifeerisen verenkierron häiriöitä (eli Raynaud'n taudin tai Raynaud'n oireyhtymän vaikea muoto), hoitoa on annettava varoen.

Hengitystiehäiriöt

Joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien käytön jälkeen on raportoitu hengitystiereaktioita, kuten bronkospasmista johtuneita kuolemantapauksia astmapotilailla.

Travoprost/Timolol Mylania on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä/keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD), ja sitä on käytettävä vain, jos hoidosta saatava mahdollinen etu on suurempi kuin mahdollinen riski.

Hypoglykemia/diabetes

Beetasalpaajia on annettava varoen, jos potilas on altis spontaanille hypoglykemialle tai jos hänellä on epävaka diabetes, sillä beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian oireet ja löydökset.

Lihasjeikkous

Beetasalpaajia sisältävien lääkevalmisteiden on raportoitu pahentavan lihasjeikkoutta, joka muistuttaa tiettyjä lihasjeikkoustaudin oireita (joita ovat esim. diploopia, riippuluomi ja yleinen lihasjeikkous).

Sarveiskalvon sairaudet

Silmään käytettävät beetasalpaajat voivat aiheuttaa silmien kuivumista. Sarveiskalvon sairautta sairastavia potilaita on hoidettava varoen.

Suonikalvon irtauma

Käytettäessä kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololi, asetatsoliamidi) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen on havaittu silmän suonikalvon irtoamista.

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen ja beetasalpaajien tunnetut systeemivaikutukset saattavat tehostua, jos timololia annetaan potilaille, jotka saavat jo muuta systeemistä beetasalpaajaa sisältävää lääkevalmistetta. Näiden potilaiden hoitovastetta on tarkkailtava huolella. Kahden paikallisesti käytettävän beeta-adrenergisen salpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Kirurginen anestesia

Silmään käytettävät beetasalpaajavalmisteet saattavat salvata esim. adrenaliinin systeemisen beeta-agonistivaikutuksen. Nukutuslääkärille on ilmoitettava, jos potilas saa timololia.

Kilpirauhasen liikatoiminta

Beetasalpaajat saattavat peittää hypertyreosin oireet.

Ihokosketus

Prostaglandiinit ja prostaglandiiniainalogit ovat biologisesti vaikuttavia aineita, ja ne voivat imeytyä ihon läpi. Raskaana olevien tai raskautta suunnittelevien naisten on noudatettava asianmukaista varovaisuutta välttääkseen suoraa altistumista pullon sisällölle. Siinä epätodennäköisessä tapauksessa, että merkittävä määrä pullon sisällöstä joutuisi kosketuksiin ihon kanssa, on kyseinen ihoalue heti puhdistettava perusteellisesti.

Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoidoa saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vaikeita anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, saattavat reagoida tavallista voimakkaammin altistuessaan uudelleen samoille allergeeneille. Anafylaktisten reaktioiden hoitoon tavanomaisesti käytetyillä adrenaliiniannoksilla ei ehkä saada vastetta näillä potilailla.

Muu samanaikainen lääkehoito

Timololilla voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).
Kahden paikallisesti annettavan prostaglandiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Silmävaikutukset

Travoprosti saattaa muuttaa vähitellen silmän väriä lisäämällä melanosomien (pigmenttijyvästen) määrää melanosyyteissä. Mahdollisesti pysyvästä silmien värin muutoksesta on kerrottava potilaille ennen hoidon aloittamista. Jos vain toista silmää hoidetaan, seurauksena voi olla silmien pysyvä erivärisyys (heterokromia). Hoidon pitkäaikaisvaikutuksia melanosyytteihin ja näiden vaikutusten seurauksia ei toistaiseksi tunneta. Värikalvon värimuutos kehittyy hitaasti ja voi tulla esiin vasta kuukausien tai vuosien kuluttua. Silmän värimuutoksia on tavattu pääasiassa potilailla, joiden värikalvot ovat moniväriset, esim. sinisen ja ruskean, harmaan ja ruskean, keltaisen ja ruskean tai vihreän ja ruskean kirjavat, mutta niitä on havaittu myös ruskeasilmäisillä potilailla. Yleensä mustuaista ympäröivä ruskea väri leviää hoidettavassa silmässä konsentrisesti keskustasta reunoja kohti, mutta myös koko värikalvo tai sen osat saattavat muuttua ruskeammiksi. Värikalvon ruskean pigmentin lisääntymistä ei ole havaittu enää hoidon lopettamisen jälkeen.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu silmää ympäröivän ihon ja/tai silmäluomen ihon tummumista travoprostin käytön yhteydessä.

Prostaglandiinin analogien käytön yhteydessä on havaittu ilmenneen periorbitaalaisia ja silmäluomen muutoksia, mm. silmäluomen uurteen syventymistä.

Travoprosti voi aiheuttaa vähitellen muutoksia hoidetun silmän (silmiä) silmäripsissä. Kliinisissä tutkimuksissa näitä muutoksia havaittiin noin puolella potilaista ja niihin kuuluivat: ripsien piteneminen, paksuneminen, tummuminen ja/tai tuuheneminen. Silmäripsien muutosten mekanismia ja niiden pitkäaikaisseurauksia ei toistaiseksi tunneta.

Travoprostin on todettu aiheuttavan luomiraon lievää suurenemista apinoilla tehdyissä tutkimuksissa. Tätä vaikutusta ei kuitenkaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja sen on arveltu olevan lajispesifinen.

Travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältävän silmätippaluoksen käytöstä ei ole kokemuksia silmien tulehdustiloissa eikä neovaskulaarisessa, sulkukulma-, ahdaskulma- eikä synnyntäisessä glaukoomassa, ja kokemukset sen käytöstä kilpirauhassairauteen liittyvässä silmätaudissa, pseudofakiapotilaiden avokulmaglaukooman ja pigmentaarisen tai pseudoeksfoliativisen glaukooman hoidossa ovat vähäisiä.

Makulaturvotusta on ilmoitettu esiintyneen prostaglandiini F_{2α}-analogeilla annetun hoidon yhteydessä. Varovaisuutta suositellaan, jos Travoprost/Timolol Mylan -valmistetta annetaan afakiapotilaille, pseudofakiapotilaille, joilla on posteriorisen mykiönkotelon (capsula lentis) repeämä tai etukammioinnssi, tai potilaille, joilla on tunnettuja kystoidin makulaedeeman riskitekijöitä.

Travoprost/Timolol Mylan -valmistetta voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on tunnettuja iriitille tai uveitille altistavia riskitekijöitä, sekä potilaille, joilla on parhaillaan silmänsisäinen tulehdus.

Travoprost/Timolol Mylan sisältää bentsalkoniumkloridia ja makrogoliglyserolihydroksistearaatti 40:tä.

Bentsalkoniumkloridi saattaa imeytyä pehmeisiin piilolinseihin ja voi muuttaa niiden väriä. Poista piilolinssit ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä.

Bentsalkoniumkloridin on raportoitu aiheuttavan silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita ja se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmisteita kuivasilmäisille potilaille ja potilaille, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut.

Pitkäaikaisessa käytössä potilaita pitää seurata.

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti 40 voi aiheuttaa ihoreaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Travoprostilla tai timololilla ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Additiiviset vaikutukset voivat johtaa hypotensioon ja/tai huomattavaan bradykardiaan, jos silmään annettavaa beetasalpaajaliuosta käytetään samanaikaisesti suun kautta otettavien kalsiuminestäjien, beeta-adrenergisten salpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (mukaan lukien amiodaronin), digitalisglykosidien, parasympatomimeettien tai guanetidiinin kanssa.

Beetasalpaajat voivat voimistaa klonidiinin äkilliseen lopettamiseen liittyvää verenpaineen nousua.

Voimistunutta systeemistä beetasalpausta (esim. sydämen sykkeen harvenemista, masennusta) on raportoitu, kun potilas on saanut CYP2D6:n estäjiä (esim. kinidiiniä, fluoksetiinia, paroksetiinia) ja timololia samanaikaisesti.

Toisinaan on raportoitu mydriaasia silmään annettavien beetasalpaajien ja adrenaliinin (epinefriinin) samanaikaisen käytön seurauksena.

Beetasalpaajat voivat tehostaa diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta.

Beetasalpaajat voivat peittää hypoglykemian merkit ja oireet (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ raskauden ehkäisy

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa käyttää Travoprost/Timolol Mylan -valmistetta, ellei riittävästä raskauden ehkäisystä ole huolehdittu (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Travoprosti aiheuttaa haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiöön/vastasyntyneeseen lapseen.

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältävän silmätippaliuoksen tai sen yksittäisten aineosien käytöstä raskaana oleville naisille. Timololia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole havaittu epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia, mutta niissä on todettu kohdunsisäisen kasvun viivästyminen, kun beetasalpaajia on annettu suun kautta. Lisäksi vastasyntyneillä on todettu beetasalpauksen merkkejä ja oireita (esim. bradykardiaa, hypotensiota, hengitysvaikeuksia ja hypoglykemiaa), kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen saakka. Jos Travoprost/Timolol Mylan -silmätippoja annetaan synnytykseen saakka, vastasyntyntä on tarkkailtava huolella ensimmäisten elinpäivien aikana.

Travoprost/Timolol Mylan -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Systeemisen imeytymisen vähentämisestä on lisätietoja kohdassa 4.2.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö silmätippoina saatu travoprosti ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että travoprosti ja sen metaboliitit erittyvät eläinten maitoon. Timololi erittyy rintamaitoon ja voi siten aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imetettävälle vauvalle. Jos timololia sisältäviä silmätippoja annettaisiin hoitoannoksina, rintamaitoa saavan lapsen timololiannos ei todennäköisesti olisi riittävän suuri aiheuttamaan kliinisiä beetasalpauksen oireita. Systeemisen imeytymisen vähentämisestä on lisätietoja kohdassa 4.2.

Travoprost/Timolol Mylan -silmätippojen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältävän silmätippaliuoksen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole. Eläinkokeissa ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen travoprostiannoksilla, jotka olivat jopa 75-kertaisia ihmiselle silmän pinnalle annettavaksi suositeltuihin enimmäisannoksiin nähden, eikä timololilla todettu merkityksellistä vaikutusta tällä annostasolla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Travoprost/Timolol Mylan -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Kuten muitakin silmätippoja käytettäessä, tilapäistä näön hämärtymistä tai muita näköaistin häiriöitä voi esiintyä. Jos näkö hämärtyy tippojen tiputtamisen jälkeen, potilas ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita ennen kuin näkö on kirkastunut.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 2 170 travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältävää silmätippaliuosta saavaa potilasta, yleisin hoitoon liittynyt haittavaikutus oli silmien verekyys (12,0 %).

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia on havaittu kliinisissä lääketutkimuksissa tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmittäin, ja ne on luokiteltu seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	yliherkkyys
Psykykkiset häiriöt	Harvinainen	hermostuneisuus
	Tuntematon	Masennus
Hermosto	Melko harvinainen	huimaus, päänsärky
	Tuntematon	aivoverenkiertohäiriöt, pyörtyminen (synkopee), parestesiat
Silmät	Hyvin yleinen	silmän verekyys
	Yleinen	pistemäinen sarveiskalvotulehdus (keratitis punctata), kipu silmässä, näköhäiriöt, näön hämärtyminen, silmän kuivuminen, silmän kutina, epämukava tuntemus silmässä, silmän ärsytys
	Melko harvinainen	sarveiskalvotulehdus, värikanvotulehdus, sidekanvotulehdus, etukanvion tulehdus, luomitulehdus, valonarkuus, heikentynyt näöntarkkuus, silmien rasittuminen, silmän turvotus, lisääntynyt kyynelvuoto, silmäluomen punoitus, silmäripsien kasvu, allergiset silmäoireet, sidekanvoturvotus,

		silmäluomen turvotus
	Harvinainen	sarveiskalvon eroosio, Meibomin rauhasten tulehdus, sidekalvon verenvuoto, luomireunan karstaantuminen, trikiaasi, distikiaasi
	Tuntematon	makulaedeema, silmäluomen roikkuminen, luomivaon syventyminen, värikalvon hyperpigmentaatio, sarveiskalvon häiriö
Sydän	Melko harvinainen	bradykardia
	Harvinainen	arytmia, epäsäännöllinen sydämen syke
	Tuntematon	sydämen vajaatoiminta, takykardia, rintakipu, sydämentykytys
Verisuonisto	Melko harvinainen	hypertensio, hypotensio
	Tuntematon	perifeerinen edeema
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	hengenahdistus, takanieulun limaisuus
	Harvinainen	dysfonia, bronkospasmi, yskä, kurkun ärsytys, suunielun kipu, epämukava tuntemus nenässä
	Tuntematon	astma
Ruoansulatuselimistö	Tuntematon	makuhäiriö
Maksa ja sappi	Harvinainen	alaniiniaminotransferaasiarvon kohoaminen, aspartaattiaminotransferaasiarvon kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	kosketusihottuma, hypertrikoosi, ihon hyperpigmentaatio (silmien ympärillä)
	Harvinainen	nokkosihottuma, ihon värinmuutos, hiustenlähtö
	Tuntematon	ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinaiset	raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinaiset	virtsan värjäytyminen (kromaturia)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	jano, uupumus

Muita haittavaikutuksia, joita on havaittu vaikuttavien aineiden yhteydessä ja joita voi esiintyä Travoprost/Timolol Mylan -silmätippoja käytettäessä:

Travoprosti

Elinjärjestelmä	MedDRA-järjestelmän mukainen haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	kausiallegia
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus, unettomuus
Silmät	uveiitti, sidekalvon follikkelit, silmän vuotaminen, periorbitaalinen turvotus, silmäluomen kutina, ektropium, kaihi, iridosykliitti, herpes simplex silmässä, silmätulehdus, fotopsia, silmäluomien ihottuma, valorenkaiden näkeminen, silmän alentunut tuntoaistimus, etukammion pigmentaatio, mydriaasi, silmäripsien hyperpigmentaatio, silmäripsien paksuuntuminen, näkökentän häiriö
Korva ja sisäkorva	huimaus, tinnitus
Verisuonisto	diastolisen verenpaineen lasku, systolisen verenpaineen nousu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	astman paheneminen, allerginen nuha, nenäverenvuoto, hengitysvaikeudet, nenän tukkoisuus, nenän kuivuus
Ruoansulatuselimistö	maha- tai pohjukaissuolihaavan uusiutuminen, maha-suolikanavan häiriö, ripuli, ummetus, suun kuivuus, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos	ihon hilseily, hiusrakenteen poikkeavuus, allerginen dermatiitti, hiusten värin muuttuminen, madaroosi, kutina, epänormaali karvankasvu, punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos	muskuloskeletaalinen kipu, artralgia
Munuaiset ja virtsatiet	dysuria, virtsanpidätyskyvyttömyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	astenia
Tutkimukset	eturauhasspesifisen antigeenin lisääntyminen

Timololi

Kuten kaikki paikallisesti käytettävät silmälääkkeet, timololi imeytyy systeemisesti. Tämä saattaa aiheuttaa samantyyppisiä haittavaikutuksia kuin systeemiset beetasalpaajat. Muita mainittuja haittavaikutuksia ovat silmään käytetyillä beetasalpaajilla esiintyneet reaktiot. Systeemisten haittavaikutusten esiintyvyys silmävalmisteiden paikallisen käytön jälkeen on vähäisempää kuin systeemisen käytön jälkeen. Systeemisen imeytymisen vähentämisestä on lisätietoja kohdassa 4.2.

Elinjärjestelmä	MedDRA-järjestelmän mukainen haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	systeemiset allergiset reaktiot, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, paikallinen ja yleistynyt ihottuma, kutina, anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	unettomuus, painajaiset, muistihäiriöt, hallusinaatiot
Hermosto	aivoiskemia, myasthenia gravis -oireiden ja löydösten lisääntyminen
Silmät	silmä-ärsytyksen oireet ja löydökset (esim.

	kirvely, pistely, kutina, vuotaminen, punoitus), silmän suonikalvon irtoaminen filtroivan silmäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4), sarveiskalvon herkkyyden väheneminen, diplopia
Sydän	edeema, sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, eteis-kammiokatkos, sydänpysähdys
Verisuonisto	Raynaud'n oireyhtymä, kylmät kädet ja jalat
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, dyspepsia, ripuli, suun kuivuminen, vatsakivut, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	psoriaasin tyyppinen ihottuma tai psoriaasin paheneminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	myalgia
Sukupuolielimet ja rinnat	seksuaaliset toimintahäiriöt, libidon heikkeneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	astenia

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus tai siihen liittyvä toksisuus on epätodennäköistä Travoprost/Timolol Mylan -valmisteen paikallisen käytön yhteydessä.

Jos valmistetta niellään vahingossa, systeemisen beetasalpaajien yliannostuksen aiheuttamia oireita voivat olla bradykardia, hypotensio, bronkospasmi ja sydämen vajaatoiminta.

Travoprost/Timolol Mylan -valmisteen mahdollisessa yliannostustapauksessa annetaan oireenmukaista tukihoidoa. Timololi ei poistu helposti dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet; glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, ATC-koodi: S01ED51.

Vaikutusmekanismi

Travoprost/Timolol Mylan sisältää kahta vaikuttavaa ainetta: travoprostia ja timololimaleaattia. Näiden kahden komponentin toisiaan täydentävät vaikutusmekanismit laskevat silmänsisäistä painetta, ja niiden yhdistetty vaikutus laskee silmänpainetta enemmän kuin kumpikaan yhdiste yksinään.

Travoprosti, prostaglandiini F_{2α}-analogi, on täysi agonisti, joka on erittäin selektiivinen ja jolla on voimakas affiniteetti prostaglandiini FP-reseptoriin, ja se laskee silmänpainetta lisäämällä kammionesteen poistumista trabekkelikudoksen kautta ja uveoskleraalisia reittejä pitkin. Ihmisellä silmänpaineen lasku alkaa noin 2 tunnin kuluttua annostelusta, ja suurin teho saavutetaan 12 tunnin kuluttua. Merkittävä silmänpainetta alentava vaikutus voi säilyä yli 24 tunnin ajan kerta-annoksen jälkeen.

Timololi on ei-selektiivinen adrenergisten reseptorien salpaaja, jolla ei ole sympatomimeettistä ominaisvaikutusta, suoraa sydänlihasta lamaavaa vaikutusta eikä membraaneja stabiloivaa vaikutusta. Ihmisillä tehdyt tonografiset ja fluorofotometriset tutkimukset viittaavat siihen, että sen vallitseva vaikutus liittyy kammionesteen muodostumisen vähenemiseen ja vähäiseen ulosvirtauksen lisääntymiseen.

Sekundaarinen farmakologia

Travoprosti lisäsi merkittävästi näköhermon pään verenvirtausta kaniineilla 7 päivän paikallisen annostelun jälkeen (1,4 mikrogrammaa silmään kerran vuorokaudessa).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset vaikutukset

Kahdentoista kuukauden kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli avokulmaglaukooma tai korkea silmänsisäinen paine ja silmänpaineen lähtöarvojen keskiarvo 25–27 mmHg, kerran vuorokaudessa aamuisin annettu travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältänyt silmätippaliuos laskee silmänpainetta keskimäärin 8–10 mmHg. Travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältänyt silmätippaliuos todettiin vähintään yhtä tehokkaaksi (non-inferiority) kuin latanoprosti 50 mikrog/ml + timololi 5 mg/ml silmänpaineen laskun keskiarvon perusteella kaikilla ajankohtina ja kaikkien käyntien yhteydessä.

Kolmen kuukauden kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli avokulmaglaukooma tai korkea silmänsisäinen paine ja silmänpaineen lähtöarvojen keskiarvo 27–30 mmHg, kerran vuorokaudessa aamuisin annettu travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältänyt silmätippaliuos laskee silmänpainetta keskimäärin 9–12 mmHg, ja paine laskee jopa 2 mmHg enemmän kuin kerran päivässä iltaisin annettulla travoprostilla (40 mikrog/ml) ja 2–3 mmHg enemmän kuin kaksi kertaa päivässä annettulla timololilla (5 mg/ml). Silmänpaineen aamuarvojen keskiarvon lasku (klo 8:00, 24 tuntia edellisen travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältäneen silmätippaliuosannoksen jälkeen) oli tilastollisesti suurempi kuin travoprostia käytettäessä kaikilla käynneillä koko tutkimuksen ajan.

Kahdessa kolmen kuukauden kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistuneilla potilailla oli avokulmaglaukooma tai korkea silmänsisäinen paine ja silmänpaineen lähtöarvojen keskiarvo 23–26 mmHg, kerran vuorokaudessa aamuisin annettu travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältänyt silmätippaliuos laskee silmänpainetta keskimäärin 7–9 mmHg. Silmänpaineen lasku travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältäneellä silmätippaliuoksella oli pienempi, mutta ei merkittävästi (non-inferior) heikompi kuin kerran päivässä iltaisin annettuna travoprostin (40 mikrog/ml) ja kerran päivässä aamuisin annettuna timololin (5 mg/ml) yhdistelmähoidolla.

Kuusi viikkoa kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli avokulmaglaukooma tai korkea silmänpaine ja silmänpaineen lähtöarvo oli keskimäärin 24–26 mmHg, kerran vuorokaudessa aamuisin annettu travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältänyt silmätippaliuos (polyquaternium-1 säilytysaineena) alensi silmänpainetta keskimäärin 8 mmHg, mikä oli vastaava kuin travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältänyttä silmätippaliuosta (bentsalkoniumkloridi säilytysaineena) käytettäessä.

Mukaanottokriteerit olivat kaikissa tutkimuksissa samat, lukuun ottamatta hyväksymisrajaksi asetettua silmänpainearvoa ja aikaisemmalla silmänpainetta alentavalla hoidolla saavutettua vastetta.

Travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältäneen silmätippaliuoksen kliinisessä kehitystyössä oli mukana sekä hoitamattomia että hoitoa saavia potilaita. Monoterapialla saatu riittämätön hoitovaste ei ollut mukaanottokriteeri.

Käytettävissä olevat tutkimustulokset viittaavat siihen, että illalla tapahtuvalla annostelulla saattaa olla joitakin etuja silmänpaineen laskun keskiarvon perusteella. Potilaan toivomukset ja mahdollinen vaikutus hoitomyyntyvyyteen on otettava huomioon, kun harkitaan aamu- tai ilta-annostelun suosittelamista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Travoprosti ja timololi imeytyvät sarveiskalvon läpi. Travoprosti on aihiolääke (prodrug), joka sarveiskalvossa muuttuu esterihydrolyysin kautta nopeasti aktiiviseksi vapaaksi hapoksi. Kun travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältäneen silmätippaliuoksen PQ-valmistetta annettiin terveille tutkimushenkilöille (n = 22) kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan, travoprostin vapaan hapon määrää ei voitu mitata useimpien potilaiden (94,4 %) plasmanäytteistä eikä sitä yleensä voitu todeta enää tunnin kuluttua annostelusta. Kun se voitiin mitata ($\geq 0,01$ ng/ml, analyysin määrittämissä), pitoisuudet sijoituivat alueelle 0,01–0,03 ng/ml. Timololin vapaan tilan C_{\max} -arvo oli 1,34 ng/ml ja T_{\max} noin 0,69 tuntia, kun travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältänyt silmätippaliuos annettiin kerran vuorokaudessa.

Jakautuminen

Travoprostin vapaan hapon pitoisuuksia voidaan mitata eläinten silmän etukammionesteestä ensimmäisten tuntien aikana ja ihmisen plasmasta ainoastaan ensimmäisen tunnin aikana silmään annetun travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältäneen silmätippaliuosannoksen jälkeen. Timololipitoisuuksia voidaan mitata ihmisen silmän etukammionesteestä silmään annetun timololiannoksen jälkeen ja plasmasta enintään 12 tunnin ajan silmään annetun travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältäneen silmätippaliuosannoksen jälkeen.

Biotransformaatio

Metaboloituminen on sekä travoprostin että sen aktiivisen vapaan hapon tärkein eliminoitumistie. Systemiset metaboloitumistiet vastaavat endogeenisen prostaglandiini $F_{2\alpha}$ -n metaboloitumisreittejä, joille on ominaista 13–14 kaksoissidoksen pelkistyminen, 15-hydroksyylin hapettuminen ja ylemmän sivuketjun β -oksidatiivinen pilkkoutuminen.

Timololi metaboloituu kahta reittiä pitkin. Toisessa reitissä tiadiatsolirenkaaseen kiinnittyy etanoliamiinisivuketju ja toisessa etanolisivuketju kiinnittyy morfoliinin typeen ja toinen samanlainen karbonyyliryhmän sisältävä sivuketju typhen viereen. Timololin puoliintumisaika plasmassa on 4 tuntia silmään annetun travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältäneen silmätippaliuosannoksen jälkeen.

Eliminaatio

Travoprostin vapaa happo ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Alle 2 % silmään annetusta travoprostiannoksesta erittyi virtsaan vapaana hapona. Timololi ja sen metaboliitit erittyvät

pääasiassa munuaisten kautta. Noin 20 % timololiannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja loppu erittyy metaboliitteina virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Apinoilla tehdyissä tutkimuksissa kaksi kertaa vuorokaudessa annettu travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältänyt silmätippaliuos aiheutti luomiraon suurenemista ja lisäksi värikalvon pigmentaatiota samalla tavoin kuin silmään annettujen prostanoidien yhteydessä on todettu.

Travoprostin (40 mikrog/ml) ja timololin (5 mg/ml) yhdistelmää sisältänyt silmätippaliuos, jossa oli säilytysaineena polyquaternium-1, aiheutti viljellyissä ihmisen sarveiskalvon soluissa ja kaniinin silmään paikallisesti annettuna hyvin vähän silmän pinnan toksisuutta verrattuna silmätippoihin, joissa säilytysaineena oli bentsalkoniumkloridi.

Travoprosti

Systeemisiä toksisia vaikutuksia ei havaittu, kun travoprostia annettiin apinoiden oikeaan silmään enintään 0,012 % pitoisuutena kaksi kertaa vuorokaudessa vuoden ajan.

Travoprostilla on tehty lisääntymistoksisuustutkimuksia rotilla, hiirillä ja kaniineilla systeemistä antotapaa käyttäen. Havainnot liittyvät FP-reseptorin agonistiaktiivisuuteen kohdussa, mihin liittyi varhaista alkiokuolleisuutta, varhaiskeskenmenoja, sikiötoksisuutta. Tiineillä rotilla travoprostin systeeminen annostelu kliinistä annosta yli 200 kertaa suuremmilla annoksilla organogeneesivaiheen aikana aiheutti epämuodostumien lisääntymistä. Kun ³H-travoprostia annettiin tiineille rotille, sikiövedessä ja sikiökudoksissa mitattiin pieniä radioaktiivisia pitoisuuksia. Lisääntymis- ja kehitystutkimukset ovat osoittaneet, että travoprostilla on voimakas vaikutus sikiönmenetyksiin, joita havaittiin runsaasti rotilla ja hiirillä (pitoisuus plasmassa rotilla 180 pg/ml ja hiirillä 30 pg/ml), kun altistus oli 1,2–6-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen (enintään 25 pg/ml).

Timololi

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viitanneet timololin aiheuttamaan erityiseen vaaraan ihmisille. Timololin lisääntymistoksisuustutkimuksissa rottien sikiöillä todettiin luunmuodostuksen hidastumista, joka ei vaikuttanut haitallisesti postnataaliseen kehitykseen (annokset 7 000-kertaisia kliiniseen annokseen verrattuna), ja kaniinien sikiöillä todettiin resorption lisääntymistä (annokset 14 000-kertaisia kliiniseen annokseen verrattuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Makrogoliglyserolihydroksistearaatti 40
Trometamoli
Dinatriumedetaatti
Boorihappo (E284)
Mannitoli (E421)
Natriumhydroksidi (pH-arvon säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Hävitä neljän viikon kuluttua ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Ennen pakkauksen avaamista tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä pullo suojaussissa. Herkkä valolle.

Pakkauksen avaamisen jälkeen tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 ml:n polypropeenipullo, jossa väritön LDPE-suutin (tiputinkärki) ja valkoinen läpikuultamaton HDPE tai HDPE/LDPE-korkki sekä avaamattomuuden osoittava sinetti. Jokainen pullo on erillisessä suojaussissa. Yksi pullo sisältää 2,5 ml liuosta.

Pakkauskoot 1 tai 3 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
Box 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34206

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.10.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.11.2019