

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 40 mikrogrammaa travoprostia ja 5 mg timololia (timololimaleaattina).

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 (silmätipat).

Kirkas, väritön, käytännössä hiukkaseton vesiliuos.

pH: 5,5–7,0

Osmolaliteetti: 252–308 mOsmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Travoprost/Timolol Stada -valmisteen käyttöaiheena on silmänsisäisen paineen alentaminen aikuispotilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai okulaarinen hypertensio ja joilla paikalliset beetasalpaajat tai prostaglandiiniainalogit 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 Stada -valmistetta hoidettavan silmän (silmien) 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 travoprostia/timololia 40 mikrog/ml + 5 mg/ml tai timololia 5 mg/ml sisältävien silmätippojen käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 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 Stada -valmisteen annostusta tarvitsisi muuttaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Travoprostia/timololia 40 mikrog/ml + 5 mg/ml sisältävien silmätippojen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Silmään.

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

Nasolakrimaalisen okkluusion käyttäminen tai silmäluomen 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 silmä lääkeä, eri lääkkeiden antamisen välillä tulee pitää vähintään 5 minuutin tauko (ks. kohta 4.5).

Kun toisesta paikallisesti käytettävästä glaukoomalääkkeestä siirrytään Travoprost/Timolol Stada -valmisteeseen, toinen lääkitys lopetetaan ja Travoprost/Timolol Stada -valmisteen käyttö aloitetaan seuraavana päivänä.

Potilaita on neuvottava poistamaan pehmeät piilolinssit ennen Travoprost/Timolol Stada -valmisteen 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 keuhkoastma- tai keuhkoastma- ja keuhkoastma- tauti.
- Sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä, mukaan lukien sinoatriaalinen katkos, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammio katkos, jota ei hallita tahdistimella, todettu sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki.
- Vaikea allerginen nuha ja sarveiskalvon dystrofiat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systemiset 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 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 Stada -valmistetta on käytettävä varoen potilailla, 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.

Lihasjeikkous

Beetasalpaajia sisältävien lääkevalmisteiden on raportoitu aiheuttavan lihasjeikkoutta, joka muistuttaa tiettyjä lihasjeikkoustaudin oireita (joita ovat esim. diplopia, 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 prostaglandiiniinianalogit 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

Beetasalpaajahoitoa 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 hoito

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 pysyvistä 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.

Prostaglandiinianalogien 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 mekanismeja 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.

Travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -valmisteen käytöstä ei ole kokemuksia silmien tulehdustiloissa eikä neovaskulaarisessa, sulkukulma-, ahdaskulma- eikä synnyntäisessä glaukoomassa, ja kokemukset sen käytöstä kilpirauhassairauteen liittyvässä silmätaudissa, pseudofakiaapotilaiden avokulmaglaukooman ja pigmentaarisen tai pseudoeksfoliatiivisen glaukooman hoidossa ovat vähäisiä.

Makulaturvotusta on ilmoitettu esiintyneen prostaglandiini F_{2α}-analogeilla annetun hoidon yhteydessä. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos Travoprost/Timolol Stada -valmistetta annetaan afakiaapotilaille, pseudofakiaapotilaille, joilla on posteriorisen mykiönkotelon (capsula lentis) repeämä tai etukammolinssi, tai potilaille, joilla on tunnettuja kystoidin makulaedeeman riskitekijöitä.

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

Apuaineet

Travoprost/Timolol Stada sisältää bentsalkoniumkloridia.

Bentsalkoniumkloridin on raportoitu aiheuttavan silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita ja se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Travoprost/Timolol Stada -valmistetta kuivasilmäisille potilaille ja potilaille, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut.

Pitkäaikaisessa käytössä potilaita pitää seurata.

Bentsalkoniumkloridin tiedetään aiheuttavan pehmeiden piilolinssien värjäytymistä. Kosketusta pehmeiden piilolinssien kanssa pitää välttää.

Potilaita on neuvottava poistamaan piilolinssit ennen Travoprost/Timolol Stada -valmisteen tiputtamista silmään ja odottamaan annoksen tiputuksen jälkeen vähintään 15 minuuttia ennen kuin piilolinssit laitetaan uudelleen silmiin (ks. kohta 4.2).

Travoprost/Timolol Stada sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaatti 40:tä, joka voi aiheuttaa ihoärsytystä.

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-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

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ei pidä käyttää Travoprost/Timolol Stada -valmistetta, ellei riittävästä raskauden ehkäisystä ole huolehdittu (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Travoprostilla on haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauden aikana ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle.

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -valmisteen 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 viivästyistä, 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 Stada -valmistetta annetaan synnytykseen saakka, vastasyntyntä on tarkkailtava huolella ensimmäisten elinpäivien aikana.

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö travoprosti silmätiposta ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että travoprosti ja sen metaboliitit erittyvät eläinten maitoon. Timololi erittyy äidinmaitoon ja voi aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia imetettävälle vauvalle. Jos timololia sisältäviä silmätippoja annettaisiin hoitoannoksina, äidinmaitoa saavan lapsen timoliannos ei todennäköisesti olisi riittävän suuri aiheuttamaan kliinisiä beetasalpauksen oireita. Systemisen imeytymisen vähentämisestä on lisätietoja kohdassa 4.2.

Travoprost/Timolol Stada -valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -valmisteen 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 koneidenkäyttökykyyn

Travoprost/Timolol Stada -valmisteen käyttöä ei ole haitallista vaikutusta tai on vain hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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 yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 2 170 travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -valmistetta saavaa potilasta, yleisin hoitoon liittynyt haitallinen reaktio oli silmien verekkyyks (12,0 %).

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia on havaittu kliinisissä lääketutkimuksissa tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutukset luetaan 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.
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Hermostuneisuus.
	Tuntematon	Masennus.
Hermosto	Melko harvinainen	Huimaus, päänsärky.
	Tuntematon	Aivoverenkiertohäiriöt, pyörtyminen (synkopee), parestesia.
Silmät	Hyvin yleinen	Silmän verekkyyks.
	Yleinen	Pistemäinen sarveiskalvotulehdus (keratitis punctata), kipu silmässä, näköhäiriöt, näön hämärtyminen, silmän kuivuminen, silmän kutina,

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
		epämukava tuntemus silmässä, silmän ärsytys.
	Melko harvinainen	Sarveiskalvotulehdus, värikkalvotulehdus, sidekalvotulehdus, etukammion tulehdus, luomitulehdus, valonarkuus, heikentynyt näöntarkkuus, silmien rasittuminen, simän turvotus, lisääntynyt kyynelvuoto, silmäluomen punoitus, silmäripsien kasvu, allergiset silmäoireet, sidekalvoturvotus, silmäluomen turvotus.
	Harvinainen	Sarveiskalvon eroosio, Meibomin rauhasen tulehdus, sidekalvon verenvuoto, luomireunan karstaantuminen, trikiaasi, distikiaasi.
	Tuntematon	Makulaedeema, silmäluomen roikkuminen, luomivaon syventyminen, värikkalvon 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, takanielun 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 kudos	Melko harvinainen	Kosketusihottuma, hypertrikoosi, ihon hyperpigmentaatio (silmiä ympärillä).
	Harvinainen	Nokkosihottuma, ihon värimuutos, hiustenlähtö.
	Tuntematon	Ihottuma.
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Raajakipu.
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Virtsan värjäytyminen (kromaturia).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Jano, uupumus.

Muita haitallisia reaktioita, joita on havaittu vaikuttavien aineiden yhteydessä ja joita voi esiintyä Travoprost/Timolol Stada -valmistetta käytettäessä:

Travoprosti

Elinjärjestelmä	MedDRA-järjestelmän mukainen haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Kausiallergia.
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus, unettomuus.
Silmät	Uveiitti, sidekalvon follikkelit, silmän vuotaminen, periorbitaalinen turvotus, silmäluomen kutina, ektropium, kaihi, iridosykliitti, herpes simplex silmässä, silmätulehdus, fopsia, 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 kudος	Ihon hilseily, hiusrakenteen poikkeavuus, allerginen dermatiitti, hiusten värin muuttuminen, madaroosi, kutina, epänormaali karvankasvu, punoitus.
Luusto, lihakset ja sidekudos	Muskuloskeletaalin kipu, artralgia.
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria, virtsanpidätyskyvyttömyys.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia.
Tutkimukset	Eturauhasspesifisen antigeenin lisääntyminen.

Timololi

Kuten kaikki paikallisesti käytettävät silmlääkevalmisteet, 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, aistiharhat
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 kudos	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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Travoprost/Timolol Stada 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 travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -valmiste laski silmänpainetta keskimäärin 8–10 mmHg. Travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -valmiste todettiin vähintään yhtä tehokkaaksi (non-inferiority) kuin latanoprosti 50 mikrog/ml + timololi 5 mg/ml silmänpaineen laskun keskiarvon perusteella kaikkina 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 travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -valmiste laski silmänpainetta keskimäärin 9–12 mmHg, ja paine laski 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 travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -annoksen 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 travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -valmiste laski silmänpainetta keskimäärin 7–9 mmHg. Silmänpaineen lasku travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -valmisteella oli pienempi, mutta ei merkittävästi (non-inferior) heikompi kuin kerran päivässä iltaisin annettun travoprostin (40 mikrog/ml) ja kerran päivässä aamuisin annettun 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 travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml (polyquaternium-1 säilytysaineena) alensi silmänpainetta keskimäärin 8 mmHg, mikä oli vastaava kuin travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -silmätippoja (bentsalkoniumkloridi säilytysaineena) käytettäessä.

Mukaanottokriteerit olivat kaikissa tutkimuksissa samat, lukuun ottamatta hyväksymisrajaksi asetettua silmänpainearvoa ja aikaisemmalla silmänpainetta alentavalla hoidolla saavutettua vastetta. Travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -valmisteen 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 pienenemisen suhteen. Potilaan toivomukset ja mahdollinen vaikutus hoitomyyntyvyyteen on otettava huomioon, kun harkitaan aamu- tai ilta-annostelun suosittelemista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Travoprosti ja timololi imeytyvät sarveiskalvon läpi. Travoprosti on aihiolääke (prodrug), joka sarveiskalvossa muuttuu esterihydrolyysin kautta nopeasti aktiiviseksi vapaaksi hapoksi. Kun travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml 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 määrittäysraja), pitoisuudet sijoituivat alueelle 0,01–0,03 ng/ml. Timololin vakaan tilan C_{\max} -arvo oli 1,34 ng/ml ja T_{\max} noin 0,69 tuntia, kun travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -valmistetta 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 travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -annoksen jälkeen. Timololipitoisuuksia voidaan mitata ihmisen silmän etukammionesteestä silmään annetun timololiannoksen jälkeen ja plasmasta enintään 12 tunnin ajan silmään annetun travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -annoksen 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 ylempään sivuketjun β -oksidatiivinen pilkkoutuminen.

Timololi metaboloituu kahta reittiä pitkin. Toisessa reitissä tiadiatsolirenkaseen kiinnittyy etanoliamiinisivuketju ja toisessa etanolisivuketju kiinnittyy morfoliin tyypen ja toinen samanlainen karbonyyliryhmän sisältävä sivuketju tyypen viereen. Timololin puoliintumisaika plasmassa on 4 tuntia silmään annetun travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -annoksen 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 erittyi muuttumattomana virtsaan ja loppu erittyi metaboliitteina virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Apinoilla tehdyissä tutkimuksissa kaksi kertaa vuorokaudessa annettu travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -valmiste aiheutti luomiraon suurenemista ja lisäsi värikalvon pigmentaatiota samalla tavoin kuin silmään annettujen prostanoidien yhteydessä on todettu.

Travoprosti/timololi 40 mikrog/ml + 5 mg/ml -valmiste, 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

Systemisiä 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 varhaisa alkiokuolleisuutta, varhaiskeskenmenoja ja 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, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa 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:n säätämiseen)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Hävitettävä 4 viikon kuluttua pakkauksen avaamisesta.

6.4 Säilytys

Ennen avaamista tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita lämpötilan suhteen. Säilytä pullo suojapussissa. Herkkä valolle.

Avaamisen jälkeen tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 ml:n polypropyleenipullo, jossa on väritön LDPE-tiputin ja turvasinetöity valkoinen läpinäkymätön HDPE/LDPE- tai HDPE-korkki. Pullo on pakattu suojapussiin. Yksi pullo sisältää 2,5 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1, 3 ja 6 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34205

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.7.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Travoprost/Timolol STADA 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 40 mikrogram travoprost och 5 mg timolol (som timololmaleat).

Hjälpämnen med känd effekt

En ml lösning innehåller 150 mikrogram bensalkoniumklorid och 5 mg makrogolglycerolhydroxistearat 40, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös vattenlösning, praktiskt taget fri från partiklar.

pH: 5,5 - 7,0

Osmolalitet: 252 - 308 mOsmol/ kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Travoprost/Timolol Stada är avsett för vuxna för att sänka intraokulärt tryck (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension då behandling med topikala betablockerare eller prostaglandinanaloger inte givit tillräcklig trycksänkning (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

Dosen är 1 droppe Travoprost/Timolol Stada i konjunktivalsäcken i det påverkade ögat/ögonen 1 gång dagligen (morgon eller kväll). Den bör tillföras vid samma tid varje dag.

Om en dos glöms bort bör behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat. Dosen bör inte överstiga 1 droppe per dag i det påverkade ögat (ögonen).

Särskilda populationer

Nedsatt lever- och njurfunktion

Inga studier med travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning eller timolol 5 mg/ml ögondroppar, lösning har utförts på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Travoprost har studerats på patienter med mild till svår leverfunktionsnedsättning och på patienter med mild till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ner till 14 ml/min). Någon dosjustering var ej nödvändig för dessa patienter.

Det är inte troligt att patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion behöver någon dosjustering med Travoprost/Timolol Stada (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För användning i ögonen.

Patienten skall ta bort skyddshöljet i direkt anslutning till att ögondropparna används första gången. För att förhindra kontamination av droppspetsen skall försiktighet iakttagas, så att droppspetsen inte kommer i kontakt med ögonlocken, kringliggande områden eller andra ytor.

Nasolakrimal ocklusion används eller när ögonlocken är slutna i 2 minuter reduceras systemisk absorptionen. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka den lokala aktiviteten (se avsnitt 4.4).

Om fler än ett ögondropspreparat används skall läkemedlen tillföras med åtminstone 5 minuters mellanrum (se avsnitt 4.5).

När Travoprost/Timolol Stada ersätter ett annat glaukomläkemedel bör det första preparatet utsättas och behandling med Travoprost/Timolol Stada insättas dagen därpå.

Patienterna måste instrueras att ta ut mjuka kontaktlinser före användning av Travoprost/Timolol Stada och att vänta 15 minuter efter instillation av dosen innan kontaktlinserna sätts in igen (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra betablockerare.
- Reaktiv luftvägssjukdom inklusive bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuka sinus-syndrom, inklusive sinoatriellt block, atrioventrikulärt block (grad II eller III) som inte kontrolleras med pacemaker. Icke kompenserad hjärtinsufficiens, kardiogen chock.
- Allvarlig allergisk rinit och korneal dystrofi.

4.4 Varningar och försiktighet

Systemiska effekter

Som andra topikalt applicerade oftalmiska medel absorberas travoprost och timolol systemiskt. Beroende på den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma kardiovaskulära, pulmonella och andra biverkningar som med systemiska betablockerare uppträda. Förekomsten av systemiska biverkningar efter topikal oftalmisk administrering är lägre än vid systemisk tillförsel. För information om hur man reducerar den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Hjärtat

Hos patienter med hjärt-kärlsjukdomar (t.ex. kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni bör behandling med betablockerare bedömas kritiskt och behandling med andra aktiva substanser

bör övervägas. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar bör hållas under uppsikt beträffande tecken på försämring av dessa sjukdomar och biverkningar.

Eftersom betablockerare har negativ effekt på överledningstiden bör de endast ges med försiktighet till patienter med hjärtblock grad I.

Blodkär

Patienter med svår störning/svåra sjukdomar i den perifera blodcirkulationen (dvs. svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) bör behandlas med försiktighet.

Andningsvägar

Respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall till följd av bronkialspasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betablockerare.

Travoprost/Timolol Stada bör användas med försiktighet till patienter med lindrig/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken.

Hypoglykemi/diabetes

Betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter som kan drabbas av spontan hypoglykemi eller till patienter med labil diabetes, eftersom betablockerare kan maskera tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Muskelsvaghet

Betaadrenerga blockerare har rapporterats förstärka muskelsvaghet som är förenlig med vissa symtom på myasteni (t.ex. diplopi, ptos och generaliserad svaghet).

Sjukdomar i hornhinnan

Oftalmiska betablockerare kan orsaka torra ögon. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

Avlossning av åderhinnan

Avlossning av åderhinnan har rapporterats i samband med administrering av terapi som dämpar produktionen av kammervatten (t.ex. timolol, acetazolamid) efter filtrationsprocedurer.

Andra betablockerande medel

Effekten på det intraokulära trycket eller de kända effekterna av systemisk betablockad kan förstärkas när timolol ges till patienter som redan erhåller ett systemiskt betablockerande läkemedel. Behandlingseffekten från dessa patienter bör observeras noga. Samtidig användning av två topikala betareceptorblockerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Kirurgisk anestesi

Betablockerande preparat för ögonsjukdomar kan blockera systemiska betastimulerande effekter, t.ex. hos adrenalin. Anestesiologen bör informeras om patienten erhåller timolol.

Hypertyreoidism

Betablockerare kan maskera tecken på hypertyreoidism.

Hudkontakt

Prostaglandiner och prostaglandinanaloger är biologiskt aktiva substanser som kan absorberas genom huden. Kvinnor som är gravida eller försöker bli gravida bör vidta lämpliga åtgärder för att undvika direkt kontakt med innehållet i flaskan. I det osannolika fallet att man utsätts för kontakt med en större del av innehållet i flaskan ska man noggrant rengöra den utsatta ytan omedelbart.

Anafylaktiska reaktioner

Under behandling med betablockerare kan patienter med atopi eller svåra anafylaktiska reaktioner mot en rad allergener i anamnesen svara kraftigare på upprepad stimulering med sådana allergener och svara dåligt på den normaldos av adrenalin som används vid behandling av anafylaktiska reaktioner.

Samtidig behandling

Timolol kan interagera med andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av två prostaglandiner lokalt rekommenderas ej.

Ögon effekter

Travoprost kan gradvis förändra ögonfärgen genom att antalet melanosomer (pigmentkorn) ökar i melanocyterna. Innan behandling inleds måste patienterna informeras om möjligheten till denna permanenta förändring av ögonfärgen. Unilateral behandling kan leda till permanent heterokromi. Långtidseffekterna på melanocyterna och eventuella konsekvenser av dessa är för närvarande inte kända. Förändringen av färgen på iris sker långsamt och märks oftast inte förrän efter flera månader eller år. Färgförändringen har huvudsakligen uppstått hos patienter med blandad irisfärg, dvs. blå-brun, grå-brun, gul-brun och grön-brun. Förändring har dock också förekommit hos patienter med bruna ögon. Normalt sprids den bruna pigmenteringen runt pupillen koncentriskt mot periferin i det påverkade ögat, men hela iris eller delar av den kan bli mer brunfärgade. Efter utsättande av terapin har inga ytterligare bruna pigmenteringsförändringar observerats.

I kontrollerade kliniska prövningar har mörkfärgning av ögonlockshuden och/eller huden runt ögonen rapporterats vid användning av travoprost.

Förändringar runt ögat och av ögonlocket, inklusive fördjupning av ögonlocksfåran, har setts med prostaglandinanaloger.

Travoprost kan gradvis förändra ögonfransarna i det behandlade ögat/ögonen; dessa förändringar observerades hos ungefär hälften av patienterna i kliniska prövningar och innefattar: ökad längd, tjocklek, pigmentering och/eller ökat antal ögonfranshår. Mekanismerna bakom förändringarna av ögonfransarna liksom långtidseffekterna är inte kända.

Travoprost har visats orsaka en lätt förstoring av den palpebrala fissuren vid studier på apor. Denna effekt har dock inte uppstått under de kliniska prövningarna och betraktas som artspecifik.

Det finns ingen erfarenhet av travoprost/timolol 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning vid ögoninflammationer, ej heller vid neovaskulärt glaukom, glaukom med slutna kammarvinkel, trångvinkelglaukom eller kongenitalt glaukom och endast begränsad erfarenhet vid ögonsjukdom associerad med tyreoida, öppenvinkelglaukom hos pseudofakiska patienter och vid pigmentärt glaukom eller pseudoexfoliationsglaukom.

Makulaödem har rapporterats under behandling med prostaglandin $F_{2\alpha}$ -analoger. Travoprost/Timolol Stada bör användas med försiktighet vid behandling av patienter med afaki, pseudoafaki med sargad bakre linskapsel eller främre kammarlinser och av patienter med kända riskfaktorer för cystoid makulaödem.

Vid behandling av patienter med kända riskfaktorer för irit/uveit, och patienter med aktiv intraokulär inflammation, bör Travoprost/Timolol Stada användas med försiktighet.

Hjälpämnen

Travoprost/Timolol Stada innehåller bensalkoniumklorid.

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan.

Travoprost/Timolol Stada ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna.

Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

Bensalkoniumklorid är känt för att missfärga mjuka kontaktlinser. Läkemedlet bör inte komma i kontakt med mjuka kontaktlinser.

Patienterna måste instrueras att ta ut kontaktlinser före användning av Travoprost/Timolol Stada och att vänta i minst 15 minuter efter instillation av dosen innan kontaktlinserna sätts in igen (se avsnitt 4.2).

Travoprost/Timolol Stada innehåller makrogolglycerolhydroxistearat 40, som kan orsaka hudreaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med travoprost eller timolol.

Det föreligger en risk för potentierande effekter på hypotoni och/eller uttalad bradykardi när oftalmisk lösning med betablockerare används tillsammans med orala kalciumkanalblockerare, betareceptorblockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasymptomimetika eller guanetidin.

Den hypertensiva reaktionen på plötsligt utsättande av klonidin kan förstärkas av betablockerare.

Förstärkt systemisk betablockad (t.ex. sänkt hjärtfrekvens, depression) har rapporterats under kombinationsbehandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Mydriasis som ett resultat av samtidig användning av oftalmiska betablockerare och adrenalin (epinefrin) har rapporterats ibland.

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av antidiabetika. Betablockerare kan maskera tecken och symtom på hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/födelsekontroll

Travoprost/Timolol Stada skall ej användas av kvinnor i fertil ålder om inte tillfredsställande antikonception används (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Travoprost har skadliga farmakologiska effekter på graviditeten och/eller fostret/det nyfödda barnet.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning eller de enskilda komponenterna i gravida kvinnor. Timolol skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Epidemiologiska studier har inte avslöjat missbildningseffekter men visar en risk för intrauterin tillväxtretardation när betablockerare administreras peroralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossning. Om Travoprost/Timolol Stada administreras fram till förlossning bör det nyfödda barnet övervakas noga under de första levnadsdagarna.

Travoprost/Timolol Stada skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. För information om hur man reducerar den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Amning

Det är inte känt om travoprost från ögondroppar utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att travoprost och dess metaboliter passerar över i bröstmjolk. Timolol utsöndras i bröstmjolk och har potentialen att orsaka allvarliga biverkningar hos det ammade spädbarnet. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det dock inte sannolikt att tillräckliga mängder skulle finnas i bröstmjölken för att ge kliniska symtom på betablockad hos spädbarnet. För information om hur man reducerar den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Användning av Travoprost/Timolol Stada under amning rekommenderas inte.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning på human fertilitet. Djurstudier visade ingen effekt av travoprost eller timolol på fertiliteten vid doser upp till 75 gånger den maximala rekommenderade okulära dosen till människa. Ingen relevant effekt av timolol noterades vid denna dosnivå.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Travoprost/Timolol Stada har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Som för andra ögondroppar kan övergående dimsyn eller andra synstörningar uppkomma. Om dimsyn uppstår vid instillation måste patienten vänta med att köra bil eller använda maskiner tills synen klarnat.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

I kliniska studier involverande 2 170 patienter som behandlades med travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning var den mest frekvent rapporterade behandlingsrelaterade biverkningen okulär hyperemi (12,0 %).

Summering i tabellform av biverkningar

Biverkningarna i tabellen nedan observerades i kliniska prövningar eller efter marknadsföringen. De presenteras enligt organsystem och klassificeras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet.
Psykiska störningar	Sällsynta	Nervositet.
	Ingen känd	Depression.
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Yrsel, huvudvärk.
	Ingen känd	Cerebrovaskulära händelser, synkope, parestesier.
Ögon	Mycket vanliga	Okulär hyperemi.
	Vanliga	Punktuell keratit, ögonsmärta, synstörningar, dimsyn, torra ögon, ögonklåda, obehag i ögonen, ögonirritation.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Keratitis, irit, konjunktivit, inflammation i främre kammaren, blefarit, fotofobi, nedsatt synskärpa, astenopi, ögonsvullnad, ökad tårproduktion, ögonlockserytem, tillväxt av ögonfransarna, ögonallergi, konjunktivalt ödem, ögonlocksödem.
	Sällsynta	Korneal erosion, meibomianit, konjunktival blödning, krustabildning i ögonlockskanten, trichiasis, distichiasis.
	Ingen känd	Makulaödem, ögonlocksptos, fördjupning av ögonlocksfåran, irishyperpigmentering, korneala sjukdomar.
Hjärtat	Mindre vanliga	Bradykardi.
	Sällsynta	Arytmi, oregelbunden hjärtfrekvens.
	Ingen känd	Hjärtinsufficiens, takykardi, bröstsmärta, palpitationer.
Blodkärl	Mindre vanliga	Hypertension, hypotension.
	Ingen känd	Perifera ödem.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné, postnasalt dropp.
	Sällsynta	Dysfoni, bronkialspasm, hosta, halsirritation, orofaryngeal smärta, näsobehag.
	Ingen känd	Astma.
Magtarmkanalen	Ingen känd	Dysgeusi.
Lever och gallvägar	Sällsynta	Alaninaminotransferasökning, aspartataminotransferasökning.
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Kontaktdermatit, hypertrikos, hyperpigmentering av huden (periokulärt).
	Sällsynta	Urtikaria, hudmissfärgning, alopeci.
	Ingen känd	Hudutslag.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Extremitetssmärta.
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Kromaturi.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Törst, trötthet.

Följande biverkningar har uppträtt med en av de aktiva substanserna och kan därför även uppstå med Travoprost/Timolol Stada:

Travoprost

Organsystem	Av MedDRA rekommenderad term
Immunsystemet	Säsongsbunden allergi.
Psykiska störningar	Oro, insomnia.
Ögon	Uveit, konjunktivala folliklar, rinnande ögon, ödem runt ögonen, klåda på ögonlocken, ektropion, katarakt, iridocyklit, oftalmisk herpes simplex, ögoninflammation, fotopsi, eksem på ögonlocken, haloeffekt, hypoestesi i ögat, pigmentering i främre kammaren, mydriasis, hyperpigmenterade ögonfransar, hyperpigmentering, tätare ögonfransar, synfältsdefekt.
Öron och balansorgan	Vertigo, tinnitus.
Blodkärl	Diastolisk blodtryckssänkning, systolisk blodtrycksökning.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Förvärrad astma, allergisk rinit, epistaxis, andningsbesvär, nästäppa, nasal torrhet.
Magtarmkanalen	Reaktiverat magsår, besvär från magtarmkanalen, diarré, förstoppning, muntorrhet, buksmärta, illamående, kräkningar.
Hud och subkutan vävnad	Hudfjällning, onormal hårkvalitet, allergisk dermatit, förändrad hårfärg, madarosis, klåda, onormal hårväxt, erytem.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta, artralgi.
Njurar och urinvägar	Dysuri, urininkontinens.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni.
Undersökningar	Förhöjning av prostataspecifikt antigen.

Timolol

Liksom andra topikalt applicerade oftalmiska läkemedel absorberas timolol i den systemiska cirkulationen. Detta kan ge biverkningar liknande de som ses med systemiska betablockerande medel. Ytterligare angivna biverkningar inkluderar reaktioner som ses inom klassen oftalmiska betablockerare. Förekomsten av systemiska biverkningar efter topikal oftalmisk administrering är lägre än för systemisk administrering. För information om hur man reducerar den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Organsystem	Av MedDRA rekommenderad term
Immunsystemet	Systemiska allergiska reaktioner inklusive angioödem, urtikaria, lokaliserat och generaliserat utslag, klåda, anafylaxi.
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi.
Psykiska störningar	Insomni, mardrömmar, minnesförlust, hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	Cerebral ischemi, ökat antal tecken och symtom på myasthenia gravis.
Ögon	Tecken och symtom på ögonirritation (t.ex. sveda, smärta, klåda, tårbildning, rodnad), koroidal avlossning efter filtrationskirurgi (se 4.4 Varningar och försiktighet), nedsatt korneal känslighet, diplopi.
Hjärtat	Ödem, kongestiv hjärtsvikt, atrioventrikulärt block, hjärtstillestånd.
Blodkärl	Raynauds fenomen, kalla händer och fötter.
Magtarmkanalen	Illamående, dyspepsi, diarré, muntorrhet, buksmärta, kräkningar.
Hud och subkutan vävnad	Psoriasisliknande utslag eller förvärrad psoriasis.
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Myalgi.
Reproduktionssystem och bröstkörtel	Sexuell dysfunktion, nedsatt sexualdrift.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdosing

Det är osannolikt att en topikal överdos av Travoprost/Timolol Stada skulle uppkomma eller att den skulle vara förenad med toxicitet.

Vid oavsiktligt intag kan symtomen på en överdos av systemisk betablockerare innefatta bradykardi, hypotoni, bronkialspasm och hjärtsvikt.

Om överdosering av Travoprost/Timolol Stada inträffar bör behandlingen vara symtomatisk och stödjande. Timolol är inte lätt att dialysera bort.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar; medel vid glaukom samt miotika.

ATC-kod: S01ED51.

Verkningsmekanism

Travoprost/Timolol Stada innehåller två aktiva substanser: travoprost och timololmaleat. Båda komponenterna sänker det intraokulära trycket men genom olika verkningsmekanismer och det sammanlagda resultatet blir ytterligare sänkning av det intraokulära trycket jämfört med substanserna var för sig.

Travoprost, en prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -analog, är en full agonist som är höggradigt selektiv och har en hög affinitet för prostaglandin FP-receptorn och sänker det intraokulära trycket genom att öka utflödet av kammervatten via trabekelverket och uveosklerala vägar. Sänkningen av det intraokulära trycket hos människa inträder cirka 2 timmar efter administration och maximal effekt uppnås efter 12 timmar. Signifikant trycksänkning bibehålls under minst 24 timmar efter en enda dos.

Timolol är en icke-selektiv betablockerare utan signifikant sympatomimetisk, direkt myokardial depressiv eller membranstabiliserande effekt. Tonografi- och fluorofotometristudier på människa visar att dess huvudsakliga effekt är relaterad till minskad bildning av kammervatten och en liten ökning av dess utflöde.

Sekundär farmakologi

Travoprost ökade signifikant blodflödet i synnervshuvudet på kanin efter 7 dagars topikal okulär tillförsel (1,4 mikrogram 1 gång dagligen).

Farmakodynamisk effekt

Klinisk effekt

I en tolv månaders kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension och ett baslinjemedeltryck i ögat på 25 till 27 mmHg var den trycksänkande effekten av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning, doserat en gång dagligen på morgonen, 8 - 10 mmHg. Att travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning inte var sämre än latanoprost 50 mikrogram/ml + timolol 5 mg/ml vad avser medeltrycksänkning visades vid alla tider vid samtliga besök.

Vid en tremånaders kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension var det intraokulära trycket vid baslinjen 27 - 30 mmHg i effekten av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning doserat en gång dagligen på morgonen var i genomsnitt 9 - 12 mmHg och var upp till 2 mmHg större än för travoprost 40 mikrogram/ml en gång dagligen på kvällen och 2 - 3 mmHg större än för timolol 5 mg/ml doserat två gånger dagligen. En statistiskt överlägsen sänkning av medel-IOP på morgonen (kl. 8.00 - 24 timmar efter den senaste dosen av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning) observerades jämfört med travoprost vid alla besök under hela studien.

I två tremånaders kontrollerade kliniska studier på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension och ett baslinjetryck på 23 - 26 mmHg i genomsnitt var den trycksänkande effekten av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning tillfört en gång dagligen på morgonen i genomsnitt 7 - 9 mmHg. De genomsnittliga trycksänkningarna var inte sämre (men numeriskt lägre) än de som uppnåddes med travoprost 40 mikrogram/ml en gång på kvällen i kombination med timolol 5 mg/ml en gång på morgonen.

I en 6-veckors, kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension och ett genomsnittligt intraokulärt baslinjetryck på 24 – 26 mmHg var den genomsnittliga trycksänkande effekten av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning (med polyquaternium-1 som konserveringsmedel) doserat en gång dagligen på morgonen 8 mmHg och ekvivalent med effekten av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning (med bensalkoniumklorid som konserveringsmedel).

Inklusionskriterierna var desamma i alla studier utom för inträdeskriterierna för IOP och svar på tidigare IOP-terapi. Det kliniska utvecklingsprogrammet för travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning omfattade såväl nya patienter som patienter som redan behandlades. Otillräckligt svar på monoterapi var inte ett inklusionskriterium.

Tillgängliga uppgifter visar, att tillförsel på kvällen kan innebära vissa fördelar avseende trycksänkande effekt. Patientens bekvämlighet och den förväntade följsamheten bör tas i beaktande när man rekommenderar tillförsel på morgonen jämfört med kvällen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Travoprost och timolol absorberas genom kornea. Travoprost är en prodrug, som genomgår snabb esterhydrolys i kornea till den fria syran. Efter en daglig dos av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning PQ till friska frivilliga (N=22) under fem dagar var den fria syran inte kvantifierbar i plasmaprover från en majoritet av frivilliga (94,4 %) och var i allmänhet inte detekterbar en timme efter tillförseln. I de fall mätbara resultat uppnåddes ($\geq 0,01$ ng/ml-detektionsgränsen) uppmättes koncentrationer på 0,01–0,03 ng/ml. Medelvärdet för steady-state C_{max} för timolol var 1,34 ng/ml och T_{max} för timolol uppträdde ungefär 0,69 timmar efter tillförsel av en daglig dos travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning.

Distribution

Travoprost fri syra kan uppmätas i kammarvatten under de första timmarna på djur och i human plasma endast under den första timmen efter okulär tillförsel av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning. Timolol kan uppmätas i humant kammarvatten efter okulär tillförsel av timolol och i plasma under upp till 12 timmar efter okulär tillförsel av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning.

Metabolism

Metabolism är den huvudsakliga eliminationsvägen för både travoprost och den aktiva fria syran. Den systemiska metabolismen följer samma väg som för endogent prostaglandin- $F_{2\alpha}$, som karakteriseras av en reduktion av 13 - 14-dubbelbindningen, oxidation av 15-hydroxylgruppen och β -oxidativ klyvning av den övre sidokedjan.

Timolol metaboliseras på två olika sätt. Den ena vägen medför bildning av en etanolaminkedja på tiadiazolringen och den andra ger upphov till en etanolsidokedja på morfolinkvävet och en andra liknande sidokedja med en karbonylgrupp bredvid kväveatomen. $t_{1/2}$ i plasma för timolol är 4 timmar efter okulär tillförsel av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning.

Eliminering

Travoprost fri syra och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna. Mindre än 2% av en okulär dos av travoprost återfanns i urinen som fri syra. Timolol och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna. Cirka 20 % av timololdosen utsöndras i urinen i oförändrad form och resten som metaboliter i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos apa medförde tillförsel av travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning två gånger dagligen en ökad palpebral fissur och ökning av irispigmenteringen på samma sätt som efter okulär tillförsel av prostanoider.

Travoprost/ timolol 40 mikrogram/ ml + 5 mg/ ml ögondroppar, lösning med polyquaternium-1 som konserveringsmedel inducerade minimal toxicitet i ögats yta, jämfört med ögondroppar med bensalkoniumklorid som konserveringsmedel, på odlade humana hornhinneceller och efter topikal okulär administrering hos kaniner.

Travoprost

Lokal okulär administration av travoprost till apa vid koncentrationer upp till 0,012 % i det högra ögat två gånger dagligen i ett år gav ingen systemisk toxicitet.

Reproduktionstoxikologiska studier med travoprost har företagits på råtta, mus och kanin genom att använda systemtillförsel. Fynden är relaterade till FP-receptoragonistaktivitet i uterus med tidig embryotalitet, postimplantationsförluster och fetal toxicitet. Hos dräktiga råttor gav systemtillförsel av travoprost under organogenesen (vid doser mer än 200 gånger högre än den kliniska) upphov till ökad incidens av missbildningar. Låga nivåer av radioaktivitet uppmättes i fostervatten och fostervävnader hos gravida råttor som givits ³H-travoprost. Reproduktions- och utvecklingsstudier har visat en potent missfallseffekt med en hög andel observerat hos råtta och mus (plasmakoncentrationer på 180 pg/ml respektive 30 pg/ml) vid exposition 1,2 – 6 gånger den kliniska expositionen (upp till 25 pg/ml).

Timolol

Prekliniska data visade inga särskilda risker för människa med timolol baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade tillförsel, genotoxicitet, karcinogen effekt.

Reproduktionsstudier med timolol uppvisade försenad embryonal förbening hos råtta under den postnatale utvecklingen (7 000 gånger den kliniska dosen) och ökat antal fosterresorptioner hos kanin (14 000 gånger den kliniska dosen).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Makrogolglycerolhydroxistearat 40
Trometamol
Dinatriumedetat
Borsyra (E284)
Mannitol (E421)
Natriumhydroxid (för att justera pH)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kasseras 4 veckor efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före öppnandet: inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvara flaskan i skyddspåsen. Ljuskänsligt.

Efter första öppnandet: inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av polypropen (5 ml) med färglöst LDPE-munstycke och vitt, ogenomskinligt HDPE/LDPE eller HDPE lock med säkerhetsförslutning. Varje flaska tillhandahålls i en påse. Varje flaska innehåller 2,5 ml lösning.

Förpackningsstorlekar: 1, 3 eller 6 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34205

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.7.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.7.2020