

TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Travoprost Teva 40 microgram/ml + Timolol 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 40 microgram travoprost en 5 mg timolol (als timololmaleaat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 0,15 mg microgram benzalkoniumchloride en 5 mg macrogolglycerolhydroxystearaat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing (oogdruppels)
Heldere, kleurloze oplossing

pH: 5,5-7,0

Osmolaliteit: 252-308 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Travoprost/timolol oogdruppels zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor verlaging van de intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of met oculaire hypertensie die onvoldoende reageren op topische bètablokkers of prostaglandine-analogen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik bij volwassenen, inclusief ouderen

De dosering bedraagt eenmaal daags één druppel travoprost/timolol in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen), 's morgens of 's avonds. Het moet iedere dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend.

Indien een dosering wordt vergeten, dient de behandeling te worden voortgezet met de volgende geplande dosering. De dosering van één druppel per dag in het aangedane oog/de aangedane ogen

TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

mag niet worden overschreden.

Bijzondere patiëntengroepen

Lever- en nierinsufficiëntie

Er is geen onderzoek uitgevoerd met travoprost/timolol of met timolol 5 mg/ml oogdruppels bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

Travoprost is onderzocht bij patiënten met lichte tot ernstige leverinsufficiëntie en bij patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring zo laag als 14 ml/min). Bij deze patiënten was aanpassing van de dosering niet nodig.

Het is onwaarschijnlijk dat bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie een aanpassing van de dosering travoprost/timolol vereist is (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van travoprost/timolol bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Onmiddellijk vóór het eerste gebruik dient de patiënt het beschermende zakje te verwijderen. Om contaminatie van de punt van de druppelaar en de oplossing te voorkomen, moet worden opgelet dat met de punt van de druppelaar van het flesje de oogleden, het omringende gedeelte of andere oppervlakken niet worden aangeraakt.

De systemische absorptie wordt verminderd wanneer nasolacrimale occlusie wordt toegepast of wanneer de oogleden 2 minuten worden gesloten. Hierdoor kunnen systemische bijwerkingen verminderen en kan de lokale werkzaamheid toenemen (zie rubriek 4.4).

Indien meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten deze geneesmiddelen minstens 5 minuten na elkaar worden toegediend.

Wanneer een ander oftalmisch antiglaucommiddel wordt vervangen door travoprost/timolol moet het gebruik van het andere geneesmiddel worden stopgezet en de volgende dag met travoprost/timolol worden begonnen.

Patiënten moeten geïnstrueerd worden hun zachte contactlenzen te verwijderen vóór toediening van travoprost/timolol en na indruppelen van de dosering 15 minuten te wachten voordat zij hun contactlenzen weer indoen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Overgevoeligheid voor andere bètablokkers
- Reactieve luchtwegaandoeningen, waaronder astma bronchiale of een anamnese van astma bronchiale, ernstige chronische obstructieve longziekte
- Sinus bradycardie, sick-sinussyndroom inclusief sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok niet gereguleerd door een pacemaker. Manifest hartfalen, cardiogene shock
- Ernstige allergische rhinitis en cornea dystrofie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten

Net zoals andere topisch toegediende oftalmische geneesmiddelen, worden travoprost en timolol systemisch geabsorbeerd. Als gevolg van de bèta-adrenerge stof, timolol, kunnen dezelfde cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden als waargenomen bij systemische bèta-adrenerge blokkerende geneesmiddelen. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan na systemische toediening. Voor informatie over hoe systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met hart- en vaatziekten (bijv. coronaire hartziekte, Prinzmetal angina pectoris en hartfalen) en hypotensie moet behandeling met bètablokkers kritisch worden beoordeeld en dient therapie met andere werkzame stoffen overwogen te worden. Patiënten met hart- en vaatziekten moeten worden gecontroleerd op verschijnselen van verslechtering van deze aandoeningen en op bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd, moeten bètablokkers alleen met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

Bloedvataandoeningen

Patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/aandoeningen (d.w.z. ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud) moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Ademhalingsstelselaandoeningen

Ademhalingsstelselreacties, met inbegrip van overlijden door bronchospasmen bij patiënten met astma, zijn gemeld na toediening van sommige oftalmische bètablokkers.

Travoprost/timolol moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een lichte/matige chronische obstructieve pulmonale aandoening (COPD) en alleen als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

Hypoglykemie/ diabetes

Bètablokkers dienen met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met spontane

TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

hypoglykemie of aan patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de verschijnselen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Spierzwakte

Van bèta-adrenerge blokkerende geneesmiddelen is gemeld dat ze spierzwakte bevorderen in overeenstemming met bepaalde myasthene symptomen (bijv. diplopie, ptosis en algemene zwakte).

Aandoeningen van de cornea

Oftalmische bètablokkers kunnen droge ogen veroorzaken. Patiënten met aandoeningen van de cornea moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Choroïdloslating

Choroïdloslating is gerapporteerd na toediening van geneesmiddelen die kamerwater verminderen (zoals timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Andere bètablokkers

Het effect op de intra-oculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen worden versterkt wanneer timolol wordt toegediend aan patiënten die al een systemische bètablokker gebruiken. De reactie van deze patiënten moet nauwlettend in de gaten worden gehouden. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkerende geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anesthesie tijdens chirurgie

Oftalmische bètablokkerende middelen kunnen de systemische bèta-agonistische effecten van bijv. adrenaline blokkeren. De anesthesist moet geïnformeerd worden wanneer de patiënt timolol gebruikt.

Hyperthyreoïdie

Bètablokkers kunnen de verschijnselen van hyperthyreoïdie maskeren.

Contact met de huid

Prostaglandinen en prostaglandine-analogen zijn biologisch actieve stoffen die via de huid geabsorbeerd kunnen worden. Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger proberen te worden, moeten passende voorzorgsmaatregelen treffen om direct contact met de inhoud van het flesje te voorkomen. In het onwaarschijnlijke geval van contact met een aanzienlijke hoeveelheid van de inhoud van het flesje, moet het blootgestelde gebied onmiddellijk grondig worden gereinigd.

Anafylactische reacties

Tijdens het gebruik van bètablokkers kunnen patiënten met een anamnese van atopie of van ernstige anafylactische reacties op uiteenlopende allergenen gevoeliger zijn voor herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en kunnen zij mogelijk niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline die gebruikt wordt voor de behandeling van anafylactische reacties.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Timolol kan interacties geven met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Het gebruik van twee lokale prostaglandines wordt niet aanbevolen.

Oculaire effecten

Travoprost kan de kleur van het oog geleidelijk veranderen door toename van het aantal melanosomen (pigmentkorrels) in de melanocyten. Voordat de behandeling wordt gestart, moet de patiënten worden geïnformeerd over de mogelijk blijvende kleurverandering van hun ogen. Eenzijdige behandeling kan permanente heterochromie tot gevolg hebben. De langetermijneffecten op de melanocyten en de gevolgen daarvan zijn op dit moment onbekend. De verandering van de kleur van de iris verloopt traag en kan maanden tot jaren onopgemerkt blijven. De verandering in oogkleur werd vooral gezien bij patiënten met meerkleurige irissen, bijv. blauw-bruin, grijs-bruin, geel-bruin en groen-bruin, maar werd ook waargenomen bij patiënten met bruine ogen. Kenmerkend is dat de bruine pigmentatie rond de pupil zich concentrisch uitbreidt naar de periferie van de aangedane ogen, maar ook de hele iris of delen ervan kunnen bruiner worden. Na stopzetting van de behandeling werd er geen verdere toename van de bruine verkleuring van de iris waargenomen.

In gecontroleerde klinische studies werd bij het gebruik van travoprost een donkere verkleuring van de periorbitale huid en/of de oogleden gerapporteerd.

Periorbitale veranderingen en veranderingen van het ooglid zoals het dieper worden van de sulcus van het ooglid zijn waargenomen met prostaglandineanalogen.

Travoprost kan de wimpers van het (de) behandelde oog (ogen) geleidelijk veranderen. Deze veranderingen werden in klinische studies bij ongeveer de helft van de patiënten waargenomen en bestonden uit: toename van lengte, dikte, pigmentatie en/of het aantal wimpers. Het mechanisme van deze veranderingen van de wimpers en hun gevolgen op lange termijn is op dit moment niet bekend.

Uit studies bij apen is gebleken dat travoprost een kleine vergroting van de ooglidspleet veroorzaakte. Dit effect werd echter niet waargenomen tijdens de klinische studies en wordt beschouwd als zijnde soortspecifiek.

Er is geen ervaring met travoprost/timolol bij inflammatoire oogaandoeningen, noch bij neovasculair, geslotenkamerhoek-, nauwekamerhoek- of aangeboren glaucoom en slechts beperkte ervaring bij schildkliergerelateerde oogaandoeningen, openkamerhoekglaucoom bij pseudofake patiënten en bij pigmentair of pseudo-exfoliatief glaucoom.

Macula-oedeem is gerapporteerd tijdens behandeling met prostaglandine $F_{2\alpha}$ analogen. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van travoprost/timolol bij afake patiënten, pseudofake patiënten met een gescheurd achterste lenskapsel of met voorste oogkamerlenzen of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïd macula-oedeem.

Bij patiënten met bekende predisponerende risicofactoren voor iritis/uveïtis en bij patiënten met een actieve ontsteking in het oog kan travoprost/timolol met voorzichtigheid worden gebruikt.

TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Hulpstoffen

Benzalkoniumchloride

Er is gemeld dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en invloed kan hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak. Benzalkoniumchloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is.

In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. U moet uw contactlenzen uit doen voordat u dit middel gebruikt en deze pas 15 minuten daarna weer indoen.

Macrogolglycerolhydroxystearaat

Travoprost/timolol bevat macrogolglycerolhydroxystearaat. Deze stof kan huidreacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar specifieke geneesmiddeleninteracties uitgevoerd met travoprost of timolol.

Er bestaat een kans op bijwerkingen die leiden tot hypotensie en/of duidelijke bradycardie wanneer een oftalmische oplossing met een bètablokker gelijktijdig wordt gebruikt met orale calciumkanaalblockers, bèta-adrenerge blokkerende middelen, antiarrhythmica (inclusief amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphaticomimetica, guanethidine.

Bètablokkers kunnen de hypertensieve reactie na plotseling stoppen met gebruik van clonidine versterken.

Bij gecombineerde behandeling met CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol is een krachtigere systemische bètablokkade (bijv. vertraagde hartslag, depressie) waargenomen.

Mydriasis als gevolg van het gelijktijdig gebruik van oftalmische bètablokkers en adrenaline (epinefrine) werd af en toe gerapporteerd.

Bètablokkers kunnen het hypoglykemisch effect van antidiabetica verhogen en de tekenen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie

Travoprost/timolol mag niet worden gebruikt door vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij afdoende anticonceptieve maatregelen worden getroffen (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Travoprost heeft schadelijke farmacologische effecten op de zwangerschap en/of op de foetus/het pasgeboren kind.

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van travoprost/timolol of de afzonderlijke componenten ervan bij zwangere vrouwen. Timolol dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

Epidemiologisch onderzoek toonde geen misvormende effecten, maar toonde een risico op intra-uteriene-groeiachterstand wanneer bètablokkers oraal worden toegediend. Bovendien werden verschijnselen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) bij de neonat waargenomen wanneer bètablokkers werden toegediend tot aan de bevalling. Indien travoprost/timolol wordt toegediend tot aan de bevalling moet de neonat gedurende de eerste levensdagen nauwlettend worden gecontroleerd.

Travoprost/timolol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Voor informatie over hoe systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Borstvoeding

Het is niet bekend of travoprost uit oogdruppels wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk. In dierproeven is uitscheiding van travoprost en metabolieten in moedermelk aangetoond. Timolol wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan ernstige bijwerkingen veroorzaken bij de zuigeling. Bij therapeutische doses van timolol in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat de hoeveelheid in de moedermelk voldoende is om klinische symptomen van bètablokkade bij het kind te veroorzaken. Voor informatie over hoe systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Het gebruik van travoprost/timolol door vrouwen die borstvoeding geven wordt niet aangeraden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van travoprost/timolol op de vruchtbaarheid van de mens. Dierstudies tonen aan dat travoprost geen effect heeft op de vruchtbaarheid bij doses tot 75 keer de aanbevolen maximale humane oculaire dosis, terwijl geen relevant effect van timolol werd waargenomen op dit dosisniveau.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Travoprost/timolol heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Zoals met alle oogdruppels, kunnen tijdelijk wazig zicht of andere visuele stoornissen optreden. Als na het indruppelen wazig zicht optreedt, moet de patiënt wachten tot het zicht weer helder is alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen. Travoprost/timolol kan ook hallucinaties, duizeligheid, zenuwachtigheid en/of vermoeidheid veroorzaken (zie rubriek 4.8), wat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden. Patiënten moeten geadviseerd worden om niet te rijden en geen machines te bedienen als deze symptomen optreden.

TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken met 2170 patiënten die behandeld werden met travoprost/timolol, was de meest gemelde bijwerking die met de behandeling in verband kon worden gebracht, oculaire hyperemie (12,0%).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen opgesomd in onderstaande tabel zijn waargenomen in klinische studies of zijn door postmarketing-ervaringen vastgesteld. Zij zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en ingedeeld volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
Psychische stoornissen	Zelden	Nervositeit
	Niet bekend	Hallucinaties*, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Duizeligheid, hoofdpijn
	Niet bekend	Cerebrovasculair accident, syncope, paresthesie
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Oculaire hyperemie
	Vaak	Keratitis punctata, oogpijn, visuele stoornis, gezichtsvermogen wazig, droog oog, oogpruritus, ongemak in het oog, irritatie van het oog
	Soms	Keratitis, iritis, conjunctivitis, ontsteking van de voorste oogkamer, blefaritis, fotofobie, verminderde gezichtsscherpte, asthenopie, zwelling van het oog, verhoogde traanproductie, erytheem van het ooglid, groei van de wimpers, oogallergie, conjunctivaal oedeem, ooglidoedeem
	Zelden	Cornea-erosie, meibom-ontsteking, conjunctivale hemorrhagie, korstvorming op het ooglid, trichiase, distichia
	Niet bekend	Macula-oedeem, ooglid ptose, ooglidsulcus verdiept, iris hyperpigmentatie, cornea-aandoening
Hartaandoeningen	Soms	Bradycardie
	Zelden	Aritmie, onregelmatige hartslag

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	Niet bekend	Hartfalen, tachycardie, pijn op de borst, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypertensie, hypotensie
	Niet bekend	Perifeer oedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspneu, postnasaal druppelen
	Zelden	Dysfonie, bronchospasme, hoest, irritatie van de keel, orofaryngeale pijn, neusongemak
	Niet bekend	Astma
Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend	Dysgeusie
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Contactdermatitis, hypertrichose, huidhyperpigmentatie (periculaire)
	Zelden	Urticaria, verkleuring van de huid, alopecie
	Niet bekend	Uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Pijn in extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Chromaturie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Dorst, vermoeidheid

* bijwerkingen waargenomen bij timolol

Aanvullende bijwerkingen die voor één van de werkzame stoffen werden vastgesteld en die mogelijk kunnen voorkomen met travoprost/timolol:

Travoprost

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Seizoensgebonden allergie
Psychische stoornissen	Angst, insomnie
Oogaandoeningen	Uveïtis, conjunctivale follikels, oogafscheiding, periorbitaal oedeem, oogledenjeuk, ectropion, cataract, iridocyclitis, oftalmische herpes simplex, oogontsteking, fotopsie, eczeem van oogleden, halogezicht, ooghypo-esthesie, voorste oogkamer pigmentatie, mydriase, hyperpigmentatie van wimpers, wimpervedikking, gezichtsvelduitval
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo, tinnitus
Bloedvataandoeningen	Bloeddruk diastolisch verlaagd, bloeddruk systolisch verhoogd

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Astma verergerd, rhinitis allergisch, bloedneus, luchtwegaandoening, neusverstopping, nasale droogheid
Maagdarmsstelselaandoeningen	Peptisch ulcus gereactiveerd, maagdarmsstelselaandoening, diarree, obstipatie, droge mond, abdominale pijn, nausea, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidexfoliatie, haartextuur abnormaal, dermatitis allergisch, haarkleur verandering, madarose, pruritus, haargroei abnormaal, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Skeletspierstelselpijn, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie, urine-incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie
Onderzoeken	Prostaatspecifiek antigeen verhoogd

Timolol

Zoals andere topisch toegediende oftalmische geneesmiddelen wordt timolol systemisch geabsorbeerd. Dit kan leiden tot vergelijkbare bijwerkingen als bij systemische bètablokkers. De aanvullende bijwerkingen die hieronder genoemd worden, bevatten de reacties waargenomen binnen de klasse van oftalmische bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan na systemische toediening. Voor informatie over hoe systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Systemische allergische reacties waaronder angio-oedeem, urticaria, plaatselijke en generaliseerde uitslag, pruritus, anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie
Psychische stoornissen	Hallucinaties, insomnia, nachtmerries, geheugenverlies
Zenuwstelselaandoeningen	Cerebrale ischemie, verergering van de verschijnselen en symptomen van myasthenia gravis
Oogaandoeningen	Verschijnselen en symptomen van oculaire irritatie (zoals branden, prikken, jeuk, tranen, roodheid), choroïdloslating na filtratiechirurgie (zie rubriek 4.4), verminderde corneagevoeligheid, diplopie
Hartaandoeningen	Oedeem, congestief hartfalen, atrioventriculair blok, hartstilstand
Bloedvataandoeningen	Fenomeen van Raynaud, koude handen en voeten

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, dyspepsie, diarree, droge mond, buikpijn, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Psoriasisachtige uitslag of verergering van psoriasis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Seksuele disfunctie, verminderd libido
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen.	Asthenie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een topische overdosering met travoprost/timolol is niet waarschijnlijk of met toxiciteit in verband gebracht.

In geval van accidentele inname, kunnen de symptomen van een overdosering door systemische bètablokkade onder meer bradycardie, hypotensie, bronchospasme en hartfalen zijn.

Indien een overdosering met travoprost/timolol optreedt, moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. Timolol kan niet gemakkelijk worden verwijderd door middel van dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologica: antiglaucoompreparaten en miotica, ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Travoprost/timolol bevat twee actieve stoffen: travoprost en timololmaleaat. Deze twee stoffen verlagen de intra-oculaire druk door complementaire werkingsmechanismen en het gecombineerde effect resulteert in een bijkomende verlaging van de IOD vergeleken met elke stof afzonderlijk.

Travoprost, een prostaglandine F_{2α}-analoog, is een volledige agonist die bijzonder selectief is en een hoge affiniteit heeft voor de prostaglandine FP-receptor. Het vermindert de intraoculaire druk door de uitstroom van kamervocht via het trabeculaire netwerk en de uveosclerale route te bevorderen.

TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Verlaging van de IOD bij de mens begint binnen ongeveer 2 uur na toediening en het maximale effect wordt na 12 uur bereikt. Een significante verlaging van de intraoculaire druk kan worden gehandhaafd gedurende een periode van meer dan 24 uur na een enkele dosis.

Timolol is een niet-selectieve adrenerge blokker die geen intrinsiek sympathicomimetisch, direct myocardonderdrukkend of membraanstabilerend effect heeft. Tonografisch en fluorofotometrisch onderzoek bij de mens suggereert dat het belangrijkste werkingsmechanisme is gerelateerd aan verminderde kamervochtproductie en een lichte toename van de uitstroom.

Secundaire farmacologie

Travoprost verhoogt bij konijnen de doorbloeding van het uiteinde van de nervus opticus significant na 7 dagen topische oculaire toediening (eenmaal daags 1,4 microgram).

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten

In een twaalf maanden durend, gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie en een gemiddelde IOD uitgangswaarde van 25 tot 27 mmHg was het gemiddelde IOD-verlagend effect van travoprost/timolol, eenmaal daags 's morgens toegediend, 8 tot 10 mmHg. De non-inferioriteit van travoprost/timolol in vergelijking met latanoprost 50 microgram/ml + timolol 5 mg/ml op de gemiddelde IOD-reductie werd aangetoond voor alle meetpunten in het onderzoek.

In een drie maanden durend, gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie en een gemiddelde IOD uitgangswaarde van 27 tot 30 mmHg was het gemiddelde IOD-verlagend effect van travoprost/timolol, eenmaal daags 's morgens toegediend, 9 tot 12 mmHg, en 2 mmHg meer dan bij travoprost 40 microgram/ml eenmaal daags 's avonds gedoseerd en 2 tot 3 mmHg meer dan bij timolol 5 mg/ml tweemaal daags gedoseerd. Een statistisch superieure verlaging van de gemiddelde IOD in de ochtend (08:00 uur, 24 uur na de laatste dosis travoprost/timolol) werd waargenomen vergeleken met travoprost tijdens alle meetmomenten in het onderzoek.

In twee drie-maanden-durende, gecontroleerde klinische studies bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie en een gemiddelde IOD uitgangswaarde van 23 tot 26 mmHg was het gemiddelde IOD-verlagend effect van travoprost/timolol, eenmaal daags 's morgens gedoseerd, 7 tot 9 mmHg. De gemiddelde IOD-verlaging was niet-inferieur, hoewel numeriek lager, dan de verlaging bij de gelijktijdige behandeling met travoprost 40 microgram/ml eenmaal daags 's avonds en timolol 5 mg/ml eenmaal daags 's morgens.

De inclusiecriteria waren voor alle studies dezelfde, met uitzondering van het IOD-deelnamecriterium en de respons op voorafgaande IOD-behandelingen. De klinische ontwikkeling van travoprost/timolol omvatte zowel patiënten die niet werden behandeld, als patiënten die wel werden behandeld. Onvoldoende respons op monotherapie was geen inclusie criterium.

TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

De beschikbare gegevens suggereren dat dosering 's avonds enkele voordelen zou kunnen hebben wat betreft gemiddelde IOD-reductie. Er moet rekening worden gehouden met de voorkeur van de patiënt en de mogelijkheden om het middel volgens voorschrift te gebruiken, wanneer wordt geadviseerd om in de ochtend of in de avond te doseren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Travoprost en timolol worden geabsorbeerd door de cornea. Travoprost is een 'prodrug' die een snelle ester-hydrolyse naar het werkzame vrije zuur ondergaat in de cornea. Na drie dagen lang eenmaaldaagse toediening van travoprost/timolol bij gezonde proefpersonen (N=15) was het vrije zuur van travoprost niet kwantificeerbaar in de plasmamonsters van het merendeel van de proefpersonen (80%) en een uur na toediening niet detecteerbaar in enig monster. Wanneer meetbaar ($\geq 0,01$ ng/ml, de kwantificatielimiet) liepen de gemeten concentraties van 0,011 tot 0,020 ng/ml. De gemiddelde steady state C_{max} voor timolol was 0,692 ng/ml en de T_{max} was ongeveer 1 uur na eenmaaldaagse toediening van travoprost/timolol.

Distributie

Het vrije zuur van travoprost kan bij dieren in de eerste uren worden gemeten in het kamerwater en in het menselijk plasma alleen tijdens het eerste uur na oculaire toediening van travoprost/timolol. Timolol kan gemeten worden in menselijk kamerwater na oculaire toediening van timolol en in plasma gedurende maximaal 12 uur na oculaire toediening van travoprost/timolol.

Biotransformatie

Metabolisme is de belangrijkste eliminatieroute van zowel travoprost als het werkzame vrije zuur. De systemische metabole routes lopen parallel aan die van het endogene prostaglandine $F_{2\alpha}$, die worden gekenmerkt door reductie van de 13-14 dubbele binding en oxidatie van de 15-hydroxyl en β -oxidatieve splitsingen van de bovenste zijketen.

Timolol wordt gemetaboliseerd via twee routes. Eén route geeft een ethanolaminezijketen op de thiadiazolring en de andere geeft een ethanolzijketen op de morfolinestikstof en een tweede vergelijkbare zijketen met een carbonylgroep naast de stikstof. De plasma $t_{1/2}$ van timolol is 4 uur na oculaire toediening van travoprost/timolol.

Eliminatie

Het vrije zuur van travoprost en zijn metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Minder dan 2% van een oculaire dosis travoprost werd als vrij zuur in de urine teruggevonden. Timolol en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden. Ongeveer 20% van een dosis timolol wordt onveranderd in de urine uitgescheiden, de rest wordt uitgescheiden in de urine in de vorm van metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

Bij apen bleek toediening van travoprost/timolol, tweemaal daags de ooglidpleet te vergroten en de pigmentatie van de iris op vergelijkbare wijze te versterken als bij oculaire toediening van prostanoiden.

Travoprost

Tweemaal daagse topische oculaire toediening van travoprost aan apen in concentraties tot 0,012% in het rechteroog, gedurende een jaar, veroorzaakte geen systemische toxiciteit.

Reproductietoxiciteitstudies met travoprost werden via de systemische route verricht bij ratten, muizen en konijnen. De bevindingen zijn gerelateerd aan de activiteit van de FP-receptoragonist in de uterus met vroegtijdige embryoletaliteit, vruchtverlies na de implantatie en foetotoxiciteit. Bij drachtige ratten resulteerde de systemische toediening van travoprost gedurende de periode van organogenese bij doses hoger dan 200 keer de klinische dosis, in een verhoogde incidentie van misvormingen. Er werden lage niveaus van radioactiviteit gemeten in het vruchtwater en in de foetale weefsels bij drachtige ratten die ³H-travoprost kregen toegediend. In reproductie- en ontwikkelingsstudies werd een potent effect op vruchtverlies aangetoond bij ratten en muizen (respectievelijk 180 pg/ml en 30 pg/ml plasma) bij blootstellingen van 1,2- tot 6-maal de klinische blootstelling (tot 25 pg/ml).

Timolol

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen voor timolol. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel. In reproductietoxiciteitsstudies met timolol werd een vertraagde foetale ossificatie bij ratten aangetoond, echter zonder bijwerkingen op de postnatale ontwikkeling (7000 maal de klinische dosering) en een toegenomen foetale resorptie bij konijnen (14.000 maal de klinische dosering).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Macrogolglycerolhydroxystearaat
Trometamol
Dinatriumedetaat
Boorzuur (E284)
Mannitol (E421)
Natriumhydroxide (E524) (om de pH te corrigeren)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

4 weken na openen weggoien

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparant, polypropyleen flesje van 5 ml met transparante LDPE-tuit en een witte HDPE of witte HDPE/LDPE dop met een fraudebestendige verzegeling. Elk flesje is verpakt in een zakje. Elk flesje bevat 2,5 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten van 1, 3 of 6 flesjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 119283

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2017

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML + TIMOLOL 5 MG/ML OOGDRUPPELS
oplossing**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

Datum van laatste verlenging: 18 mei 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 2 februari 2023

0622.7v.AV