1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DuoTrav 40 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect

Iedere ml oplossing bevat 10 microgram polyquaternium-1 (POLYQUAD), 7,5 mg propyleenglycol en 1 mg polyoxyethyleen gehydrogeneerde castorolie 40 (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing (oogdruppels).

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

DuoTrav is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor verlaging van de intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of 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 dosis is één druppel DuoTrav eenmaal daags, 's morgens of 's avonds, in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen). Het moet iedere dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend.

Als een dosis wordt vergeten, wordt de behandeling volgens schema voortgezet met de volgende dosis. De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan één druppel in het (de) aangedane oog (ogen).

Bijzondere patiëntengroepen
Lever- en nierfunctiestoornissen
Er is geen onderzoek verricht met DuoTrav of met timolol 5 mg/ml oogdruppels bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen.

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

Het is onwaarschijnlijk dat de dosis DuoTrav aangepast moet worden bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van DuoTrav bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Het beschermende foliezakje moet vlak vóór het eerste gebruik worden verwijderd door de patiënt. Om besmetting van de druppelaar en de oplossing te voorkomen, mag de druppelaar van het flesje niet in contact komen met de oogleden, het omringende gedeelte of andere oppervlakken.

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 met een tussenperiode van minimaal 5 minuten worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Wanneer een ander oftalmisch antiglaucoommiddel wordt vervangen door DuoTrav, moet het gebruik van het andere middel worden stopgezet en moet de volgende dag met DuoTrav worden begonnen.

Patiënten moeten geïnstrueerd worden hun zachte contactlenzen te verwijderen vóór toediening van DuoTrav en 15 minuten te wachten na indruppeling van de dosis voordat zij hun contactlenzen weer kunnen inzetten (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een 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-sinus syndroom inclusief sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok niet gereguleerd door een pacemaker. Manifest hartfalen, cardiogene shock.
Ernstige allergische rhinitis en corneale dystrofie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten

Net als andere topisch toegediende oftalmische geneesmiddelen, worden travoprost en timolol systemisch geabsorbeerd. Door het bèta-adrenerge bestanddeel, 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 (zoals coronaire hartziekte, Prinzmetal angina pectoris en hartfalen) en hypotensie moet therapie met bètablokkers kritisch worden beoordeeld en therapie met andere werkzame bestanddelen moet overwogen worden. Patiënten met hart- en vaatziekten moeten worden gecontroleerd op verschijnselen van verslechtering van deze aandoeningen en op bijwerkingen.

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

Bloedvataandoeningen

Patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/aandoeningen (te weten 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 waargenomen na toediening van sommige oftalmische bètablokkers.

DuoTrav moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een lichte/matige chronische obstructieve pulmonale aandoening (COPD) en alleen wanneer de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Hypoglykemie/diabetes

Bètablokkers moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met spontane hypoglykemieën of aan patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de verschijnselen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Spierzwakte

Bèta-adrenerge blokkerende geneesmiddelen kunnen 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 een aandoening 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 systemisch bètablokkerend geneesmiddel gebruiken. De reactie van deze patiënten moet nauwlettend in de gaten worden gehouden. Het gebruik van twee topische bètablokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anesthesie tijdens chirurgie

Oftalmische bètablokkerende middelen kunnen de systemische bèta-agonistische effecten van bijvoorbeeld 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 zwanger proberen te raken, moeten passende voorzorgsmaatregelen treffen om direct contact met de inhoud van het flesje te vermijden. Mocht er toch contact zijn met een aanzienlijke hoeveelheid van de inhoud van het flesje, dan moet het blootgestelde gebied onmiddellijk grondig worden gereinigd.

Anafylactische reacties

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

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

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

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 verteld dat de kleur van hun ogen blijvend kan veranderen. 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. blauwbruin, grijsbruin, geelbruin en groenbruin, 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. In klinische studies werden bij ongeveer de helft van de patiënten de volgende veranderingen waargenomen: toename van lengte, dikte, pigmentatie van de wimpers en/of van 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 DuoTrav bij inflammatoire oogaandoeningen, noch bij neovasculair, geslotenkamerhoek-, nauwekamerhoek- of aangeboren glaucoom en slechts beperkte ervaring bij thyroïdgerelateerde oogaandoeningen, openkamerhoekglaucoom bij pseudofake patiënten en bij pigmentair of pseudo-exfoliatief glaucoom.

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

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

Hulpstoffen

DuoTrav bevat propyleenglycol dat huidirritatie kan veroorzaken.

DuoTrav bevat polyoxyethyleen gehydrogeneerde castorolie 40, dat huidreacties kan veroorzaken.

Patiënten moeten geïnstrueerd worden vóór toediening van DUOTRAV hun contactlenzen te verwijderen en 15 minuten te wachten na indruppeling van de dosis voordat zij hun contactlenzen weer kunnen inzetten (zie rubriek 4.2).

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 additieve effecten die leiden tot hypotensie en/of duidelijke bradycardie wanneer een oftalmische oplossing met een bètablokker gelijktijdig wordt gebruikt met orale calciumkanaalblokkers, bèta-adrenerge blokkerende middelen, antiarrhythmica (inclusief amiodaron), digitalisglycosiden, parasympathicomimetica of guanethidine.

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

Bij gelijktijdige behandeling met CYP2D6-remmers (zoals kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol is een krachtigere systemische bètablokkade (zoals 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

DuoTrav mag niet worden gebruikt door vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij afdoende anticonceptieve maatregelen zijn genomen (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Travoprost heeft schadelijke farmacologische effecten tijdens de zwangerschap en/of op de foetus/pasgeborene.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van DuoTrav of de afzonderlijke componenten ervan bij zwangere vrouwen. Timolol mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

Epidemiologisch onderzoek toonde geen misvormende effecten aan. Wanneer bètablokkers oraal worden toegediend, is echter een risico op remming van de intra-uteriene groei waargenomen. Bovendien werden verschijnselen en symptomen van bètablokkade (zoals bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) bij de neonaat waargenomen wanneer bètablokkers werden toegediend tot aan de bevalling. Als DuoTrav wordt toegediend tot aan de bevalling moet de neonaat tijdens zijn/haar eerste levensdagen nauwlettend worden gecontroleerd.

DuoTrav 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 in de moedermelk wordt uitgescheiden. 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 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 DuoTrav door vrouwen die borstvoeding geven wordt niet aangeraden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van DuoTrav op de humane vruchtbaarheid. 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

DuoTrav heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Zoals met elke oogdruppel kunnen tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen optreden. Als de patiënt na het indruppelen wazig ziet, moet hij/zij wachten tot het gezichtsvermogen weer is hersteld alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen. DuoTrav 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.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken met 2.170 patiënten die behandeld werden met DuoTrav, 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 (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot <1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 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	Zenuwachtigheid
	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 hemorragie, korstvorming op het ooglid, trichiasis, distichiasis
	Niet bekend	Macula-oedeem, ooglidptose, ooglidsulcus verdiept, iris hyperpigmentatie, cornea-aandoening
Hartaandoeningen	Soms	Bradycardie
	Zelden	Aritmie, onregelmatige hartslag
	Niet bekend	Hartfalen, tachycardie, pijn op de borst, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypertensie, hypotensie
	Niet bekend	Perifeer oedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspnoea, postnasale drip
	Zelden	Dysfonie, bronchospasme, hoest, irritatie van de keel, orofaryngeale pijn, neusongemak
	Niet bekend	Astma
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Dysgeusie
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Contactdermatitis, hypertrichose, huidhyperpigmentatie (perioculair)
	Zelden	Urticaria, verkleuring van de huid, alopecia
	Niet bekend	Rash
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 DuoTrav:

Travoprost

Systeem/orgaanklasse	**MedDRA voorkeursterm**
Immuunsysteemaandoeningen	Seizoensgebonden allergie
Psychische stoornissen	Angst, insomnia
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, wimperverdikking, gezichtsvelduitval
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo, tinnitus
Bloedvataandoeningen	Bloeddruk diastolisch verlaagd, bloeddruk systolisch verhoogd
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Astma verergerd, rhinitis allergisch, bloedneus, luchtwegaandoening, neusverstopping, nasale droogheid
Maagdarmstelselaandoeningen	Peptisch ulcus gereactiveerd, maag-darmstelselaandoening, 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 bindweefselaandoeningen	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	MedDRA voorkeursterm
Immuunsysteemaandoeningen	Systemische allergische reacties waaronder angio-oedeem, urticaria, plaatselijke en gegeneraliseerde 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, jeuken, 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
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea, 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:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Een topische overdosis met DuoTrav is niet waarschijnlijk of met toxiciteit in verband gebracht.

In geval van accidenteel inslikken, zijn de symptomen van een overdosis door systemische bètablokkade bradycardie, hypotensie, bronchospasme en hartfalen.

Overdosering met DuoTrav moet symptomatisch en ondersteunend worden behandeld. 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

DuoTrav bevat twee actieve bestanddelen: travoprost en timololmaleaat. Deze twee bestanddelen verlagen de intraoculaire druk door elkaars werkingsmechanismen aan te vullen, en het gecombineerde effect zorgt voor een bijkomende IOD-verlaging vergeleken met ieder bestanddeel afzonderlijk.

Travoprost, een prostaglandine $F_{2\alpha}$-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 verbetering van de uitstroom van kamervocht via het trabeculaire netwerk en de uveosclerale route. De 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 blijft meer dan 24 uur na een enkele dosis gehandhaafd.

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

Secundaire farmacologie

Na 7 dagen topische oculaire toediening (eenmaal daags 1,4 microgram) geeft travoprost bij konijnen een significante verhoging van de doorbloeding van het uiteinde van de nervus opticus.

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten
In een 12 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 DuoTrav, eenmaal daags 's morgens toegediend, 8 tot 10 mmHg. De non-inferioriteit van DuoTrav 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 3 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 DuoTrav, eenmaal daags 's morgens toegediend, 9 tot 12 mmHg, en 2 mmHg meer dan bij travoprost 40 microgram/ml eenmaal daags 's avonds toegediend en 2 tot 3 mmHg meer dan bij timolol 5 mg/ml tweemaal daags toegediend. Tijdens alle meetmomenten in het onderzoek werd na toediening van DuoTrav een statistisch superieure reductie van de gemiddelde IOD in de ochtend (8 uur 's morgens, 24 uur na de laatste dosis DuoTrav) ten opzichte van travoprost waargenomen.

In twee 3 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 DuoTrav, eenmaal daags 's morgens toegediend, 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.

In een 6 weken durende, gecontroleerde klinische studie bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie en een gemiddelde IOD uitgangswaarde van 24 tot 26 mmHg was het gemiddelde IOD-verlagend effect van DuoTrav (met polyquaternium-1 als conserveermiddel), eenmaal daags 's morgens toegediend, 8 mmHg. Dit was equivalent aan het IOD-verlagend effect van DuoTrav (met benzalkoniumchloride als conserveermiddel).

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

De beschikbare gegevens wijzen erop dat toediening 's avonds enkele voordelen zou kunnen hebben wat betreft gemiddelde IOD-reductie. Bij het voorschrift voor toediening in de ochtend of in de avond moet men rekening houden met de voorkeur van de patiënt en zijn/haar mogelijkheden om het middel volgens voorschrift te gebruiken.

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 vijf dagen lang eenmaaldaagse toediening van DuoTrav PQ bij gezonde proefpersonen (N=22) was het vrije zuur van travoprost niet kwantificeerbaar in de plasmamonsters van het merendeel van de proefpersonen (94,4 %) en een uur na toediening gewoonlijk niet detecteerbaar. Wanneer meetbaar, liepen de gemeten concentraties (de kwantificatielimiet is ≥ 0,01 ng/ml) uiteen van 0,01 tot 0,03 ng/ml. De gemiddelde steady state C_{max} voor timolol was 1,34 ng/ml en de T_{max} was ongeveer 0,69 uur na eenmaaldaagse toediening van DuoTrav.

Distributie

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

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 DuoTrav.

Eliminatie

Het vrije zuur van travoprost en zijn metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Minder dan 2% van een oculaire dosis travoprost wordt 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

Toediening van DuoTrav bij apen, tweemaal daags, bleek de ooglidspleet te vergroten en de pigmentatie van de iris op vergelijkbare wijze als bij oculaire toediening van prostanoïden te versterken.

DuoTrav met polyquaternium-1 als conserveermiddel induceerde op gekweekte humane hoornvliescellen en na topische oculaire toediening bij konijnen een minimale toxiciteit van het oogoppervlak in vergelijking met oogdruppels geconserveerd met benzalkoniumchloride.

Travoprost

Topische tweemaal daagse oculaire toediening van travoprost aan apen gedurende een jaar in concentraties van maximaal 0,012% in het rechteroog veroorzaakte geen systemische toxiciteit.

Reproductietoxiciteitstudies met travoprost werden via de systemische weg 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 die meer dan 200 keer zo hoog waren als 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 ^{3}H-travoprost kregen toegediend. In reproductie- en ontwikkelingsstudies werd een potent effect op vruchtverlies aangetoond, vooral 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 duidden 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 en 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

Polyquaternium-1
Mannitol (E421)
Propyleenglycol (E1520)
Polyoxyethyleen gehydrogeneerde castorolie 40 (HCO-40)
Boorzuur
Natriumchloride
Natriumhydroxide en/of zoutzuur (om de pH in te stellen)
Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Weggooien 4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,5 ml ovaal polypropyleen (PP) of lage densiteit polyethyleen (LDPE) flesje en PP of LDPE druppelaar met PP schroefdop, in een beschermend foliezakje.

Verpakkingsgrootten van 1, 3 of 6 flesjes.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

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

EU/1/06/338/001-6

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 2006
Datum van laatste verlenging: 07 oktober 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03.02.2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.