

Bondulc

R F

Teva

Ögondroppar, lösning 40 mikrog/ml
(Klar, färglös lösning)

Medel vid ögonsjukdomar, medel vid glaukom samt miotika

Aktiv substans:

Travoprost

ATC-kod:

S01EE04

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-09-12

Indikationer

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck hos vuxna patienter med okulär hypertension eller öppenvinkelglaukom (se avsnitt Farmakodynamik).

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck hos pediatrika patienter från 2 månader upp till 18 år med okulär hypertension eller pediatrik glaukom (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Användning för vuxna, inklusive äldre

Dosen är 1 droppe Bondulc i konjunktivalsäcken i det/de påverkade ögat/ögonen 1 gång dagligen. Optimal effekt erhålles om dosen tillföres på kvällen.

Nasolakrimal ocklusion eller slutande av ögonlocken efter tillförel rekommenderas. Detta kan reducera den systemiska absorptionen av läkemedel som tillföres i form av ögondroppar och minska de systemiska biverkningarna.

Om fler än ett ögondroppspreparat används ska läkemedlen tillföras med åtminstone 5 minuters mellanrum (se avsnitt Interaktioner).

Om en dos hoppats över ska man fortsätta med nästa planerade dos. Dosen bör inte överskrida 1 droppe i det/de påverkade ögat/ögonen per dag.

När Bondulc ersätter ett annat glaukomläkemedel bör det första läkemedlet utsättas och behandling med Bondulc bör insättas dagen därpå.

Lever-och njurinsufficiens

Travoprost har studerats hos patienter med mild till svår leverinsufficiens och hos patienter med mild till svår njurinsufficiens (vid så låg kreatininclearance som 14 ml/min). Inga dosjusteringar behövs för dessa patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrik population

Bondulc kan användas på pediatrika patienter från 2 månader upp till 18 år med samma dosering som för vuxna. Erfarenhet hos åldersgruppen 2 månader till 3 år (9 patienter) är emellertid begränsade (se avsnitt Farmakodynamik).

Säkerhet och effekt för Bondulc för barn under 2 månaders ålder har inte fastställts. Data saknas.

Administreringssätt

För okulärt bruk.

För patienter som använder kontaktlinser, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Patienten ska ta bort skyddspåsen omedelbart före första användning. För att förhindra kontamination av droppspetsen och

lösningen ska försiktighet iakttagas så att droppspetsen inte kommer i kontakt med ögonlocken, kringliggande områden eller andra ytor.

Varningar och försiktighet

Förändrad ögonfärg

Travoprost kan gradvis förändra ögonfärgen genom ökning av antalet melanosomer (pigmentkorn) i melanocyterna. Innan behandling inleds måste patienterna informeras om att en permanent förändring av ögonfärgen kan inträffa. Unilateral behandling kan leda till permanent heterokromi. Långtidseffekterna på melanocyterna och eventuella konsekvenser av dessa är för närvarande okända. Förändringen av irisfärg sker långsamt och märks ofta inte på 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 förändringar uppstått i brunpigmenterad iris.

Förändringar runt ögonen och på ögonlocken

I kontrollerade kliniska studier har mörkfärgning av ögonlockshuden och huden runt ögonen vid användning av travoprost rapporterats hos 0,4 % av patienterna. Förändringar runt ögonen och på ögonlocken som inkluderar fördjupning av ögonlockets sulcus har observerats med prostaglandinanaloger.

Travoprost kan gradvis förändra ögonfransarna i det/de behandlade ögat/ögonen; dessa förändringar observerades hos

ungefär hälften av patienterna i de kliniska studierna och innefattar: ökad längd, tjocklek, pigmentering och/eller ökat antal ögonfransar. Mekanismerna bakom förändringarna hos ögonfransarna är okända liksom långtidseffekterna.

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

Det finns ingen erfarenhet av travoprost vid ögoninflammationer, ej heller vid neovaskulärt glaukom, glaukom med slutna kammarvinkel, trångvinkelglaukom eller kongenitalt glaukom och endast begränsad erfarenhet vid ögonsjukdom associerad med thyroidea, öppenvinkelglaukom hos pseudofakiska patienter och vid pigmentärt glaukom eller pseudoexfoliationsglaukom. Travoprost ska därför användas med försiktighet hos patienter med aktiv intraokulär inflammation.

Afaka patienter

Makulaödem har rapporterats under behandling med prostaglandin-F2 α -analoger.

Försiktighet rekommenderas vid behandling med Bonduclor av afaka patienter, pseudofaka patienter med en perforerad bakre linskapsel eller främrekammarlinser samt patienter med kända riskfaktorer för makulaödem.

Irit/uveit

Travoprost ska ges med försiktighet till patienter med kända predisponerade riskfaktorer för irit/uveit.

Hudkontakt

Hudkontakt med Bondulc måste undvikas eftersom transdermal absorption av travoprost har visats på kanin.

Prostaglandiner och prostaglandinanaloger är biologiskt aktiva material som kan absorberas genom huden. Gravida kvinnor eller kvinnor som försöker bli gravida bör iakttaga försiktighet för att undvika direkt exponering för innehållet i flaskan. I det osannolika fallet att man utsätts för kontakt med en större del av innehållet i flaskan ska man noggrant tvätta den utsatta ytan omedelbart.

Kontaktlinser

Patienterna måste instrueras att ta ut kontaktlinserna före användning av Bondulc och att vänta 15 minuter efter instillation av Bondulc innan de använder kontaktlinser.

Pediatrik population

Uppgifterna gällande effektivitet och säkerhet för åldersgruppen 2 månader till 3 år (9 patienter) är begränsade (se avsnitt Farmakodynamik). Det finns inga uppgifter tillgängliga för barn under 2 månaders ålder.

För barn under 3 år som huvudsakligen lider av PCG (primär kongenital glaukom) är fortfarande kirurgi (trabekulektomi/goniotomi) första linjens behandling.

Det finns inga uppgifter gällande långtidssäkerhet för pediatrik population.

Hjälpämnen:

Bensalkoniumklorid

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. 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 kan tas upp av mjuka kontaktlinser och kan missfärga kontaktlinserna. Patienten ska ta ut kontaktlinser innan användning av läkemedlet och sätta tillbaka dem efter 15 minuter.

Makrogolglycerolhydroxistearat

Kan ge hudreaktioner.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Graviditet

Kvinnor som kan bli gravida/preventivmedel

Travoprost ska inte användas av kvinnor som kan bli gravida om inte adekvata preventivmedel används (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Graviditet

Travoprost har skadliga farmakologiska effekter på graviditeten och/eller fostret/det nyfödda barnet. Travoprost bör inte användas under graviditet om det inte är helt nödvändigt.

Amning

Det är okänt om travoprost från ögondropparna utsöndras i bröstmjölk. Djurstudier visar att travoprost och dess metaboliter passerar över i modersmjölk. Användning av travoprost till ammande mödrar rekommenderas ej.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekterna av travoprost på fertiliteten hos människa. Djurstudier visade ingen affekt av travoprost på fertiliteten vid doser mer än 250 gånger den maximala rekommenderade okulära dosen hos människa.

Trafik

Bondulc har ingen försumbar effekt på möjligheten att köra fordon och använda maskiner.

Som vid användning av alla typer av ögondroppar kan emellertid övergående dimsyn eller andra synstörningar påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Om dimsyn uppstår vid instillation måste patienten vänta med att köra bil eller använda maskiner tills synen klarnat.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar med travoprost var okulär hyperemi och irishyperpigmentering de vanligaste biverkningarna, som förekom hos ungefär 20 % och 6 % av patienterna.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar är klassificerade enligt följande regel: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). Inom frekvensgruppen

presenteras biverkningarna i fallande ordning av allvarlighetsgrad. Biverkningarna erhöles från kliniska studier och data efter introduktion på marknaden med travoprost.

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Mindre vanliga	överkänslighet, säsongsbunden allergi
Psykiska störningar	Ingen känd frekvens	depression, oro, insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	huvudvärk
	Sällsynta	yrsel, synfältsdefekt, dysgeusi
Ögon	Mycket vanliga	okulär hyperemi
	Vanliga	irishyperpigmentering, ögonsmärta, obehag i ögat, torra ögon, klåda i ögonen, irritation i ögonen
	Mindre vanliga	korneal erosion, uveit, irit, inflammation i främre kammaren, keratit, punktuell keratit, fotofobi, sekret från ögat, blefarit, ögonlocksserytem, periorbitalt ödem, klåda på ögonlocken, minskad synskärpa,

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
		dimsyn, ökat tårflöde, konjunktivit, ektropion, katarakt, krustabildning i ögonlockskanten, tillväxt av ögonfransar
	Sällsynta	iridocyklit, oftalmisk herpes simplex, ögoninflammation, fotopsi, eksem på ögonlocken, konjunktivalt ödem, haloeffekt, konjunktiva folliklar, ögonhypestesi, trichiasis, inflammation i Meiboms körtlar, pigmentering i främre kammaren, mydriasis, astenopi, hyperpigmenterade ögonfransar, förtjockade ögonfransar
	Ingen känd frekvens	makulaödem, fördjupning av ögonlocksåran
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens	vertigo, tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	palpitationer

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
	Sällsynta	oregelbunden hjärtfrekvens, sänkt hjärtfrekvens
	Ingen känd frekvens	bröstmärta, bradyka rdi, takykardi, arytmi
Blodkärl	Sällsynta	sänkt diastoliskt blodt ryck, höjt systoliskt bl odtryck, hypotoni, hy pertoni
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Mindre vanliga	hosta, nästäppa, halsirritation
	Sällsynta	dyspné, astma, andningsbesvär, orof aryngeal smärta, dysf oni, allergisk rinit, nas al torrhet
	Ingen känd frekvens	förvärrad astma, epist axis
Magtarmkanalen	Sällsynta	reaktiverat magsår, besvär från magtarmkanalen, förstoppning, muntorr het
	Ingen känd frekvens	diarré, buksmärta, illamående, kräkningar
Hud och subkutan vä vnad	Mindre vanliga	hyperpigmentering av huden (runt ögonen), missfärgning av

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
		huden, onormal hårstruktur, hypertrikos
	Sällsynta	allergisk dermatit, ko ntaktdermatit, erytem , utslag, förändrad hårfärg, madarosis
	Ingen känd frekvens	klåda, onormal hårväxt
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	muskuloskeletal smärta, artralgi
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	dysuri, urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	asteni
Undersökningar	Ingen känd frekvens	ökat prostataspecifikt antigen

Pediatriisk population

I en tre månader lång fas 3-studie och en sju dagar lång farmakokinetisk studie med 102 pediatriiska patienter som behandlats med travoprost rapporterades typer av biverkningar och kännetecknen för dessa som liknade de som konstaterats hos vuxna patienter. Även profilerna gällande korttidssäkerhet hos olika pediatriiska undergrupper liknade profilerna hos vuxna (se avsnitt Farmakodynamik). De vanligast förekommande biverkningarna som rapporterades hos den pediatriiska populationen var

okulär hyperemi (16,9 %) och tillväxt av ögonfransar (6,5 %). I en liknande tre månader lång studie med vuxna patienter var incidensen för dessa biverkningar 11,4 % respektive 0,0 %.

Andra biverkningar som rapporterades hos pediatrika patienter i den tre månader långa pediatrika studien (n=77) jämfört med en liknande studie av vuxna (n=185) var exempelvis ögonlockserytem, keratit, ökad tårbildning och fotofobi. Incidensen för dessa var 1,3 % jämfört med 0,0 % hos vuxna.

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. En topikal överdos med toxicitet som följd är inte sannolik. En topikal överdos av travoprost kan spolas ur ögat/ögonen med ljummet vatten. Behandlingen av en misstänkt oral överdos bör vara symtomatisk och stödjande.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Travoprost, en prostaglandin-F2 α -analog, är en höggradigt selektiv full agonist som har en hög affinitet för prostaglandin FP-receptorn, och sänker det intraokulära trycket genom att öka utflödet av kammarvatten via trabekelverket och uveosklerala utflödet. Sänkningen av det intraokulära trycket hos människa inträder cirka 2 timmar efter administration och maximal effekt uppnås efter cirka 12 timmar. Signifikant sänkning av det intraokulära trycket kan upprätthållas under perioder överstigande 24 timmar med en enstaka dos.

Klinisk effekt och säkerhet

I en klinisk prövning av patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertoni som behandlades med travoprost ögondroppar doserat en gång dagligen på kvällen uppvisades reduktioner på 8 till 9 mmHg (cirka 33 %) av det intraokulära trycket från en baslinje på 24 till 26 mmHg. Uppgifter om samtidig behandling av travoprost och timolol 0,5 % och begränsade uppgifter om samtidig tillförsel av brimonidin 0,2 % insamlades under de kliniska studierna och visade en additiv effekt av travoprost med dessa glaukomläkemedel. Inga kliniska uppgifter föreligger om samtidig användning med andra hypotensiva ögonläkemedel.

Sekundära farmakologiska effekter

Travoprost medförde en signifikant ökning av blodflödet i synnervshuvudet hos kanin efter 7 dagars tillförsel i ögat (1,4 mikrogram en gång per dag).

Pediatrisk population

Effekten av travoprost hos pediatriska patienter från 2 månader upp till 18 år påvisades i en 12 veckor lång dubbelmaskerad klinisk

studie av travoprost jämfört med timolol hos 152 patienter som fått diagnosen okulär hypertension eller pediatrik glaukom.

Patienterna behandlades antingen med travoprost 0,004 % en gång om dagen eller med timolol 0,5 % (eller 0,25 % för patienter under 3 års ålder) två gånger om dagen. Primär effekt-endpoint var förändringen av intraokulärt tryck från en baslinje under vecka 12 av studien. Den genomsnittliga sänkningen av intraokulärt tryck var ungefär lika hög hos gruppen som behandlades med travoprost som hos den som behandlades med timolol (se tabell 1).

I åldersgrupperna 3 till 12 år (n=36) och 12 till 18 år (n=26) var den genomsnittliga sänkningen av intraokulärt tryck under vecka 12 ungefär ungefär lika hög hos gruppen som behandlades med travoprost som hos den som behandlades med timolol. Den genomsnittliga sänkningen av intraokulärt tryck under vecka 12 i åldersgruppen 2 månader till 3 år var 1,8 mmHg i gruppen som behandlades med travoprost och 7,3 mmHg i gruppen som behandlades med timolol. Sänkningarna av intraokulärt tryck för denna grupp baserades endast på 6 patienter i gruppen som behandlades med timolol och 9 patienter i gruppen som behandlades med travoprost. 4 patienter i gruppen som behandlades med travoprost jämfört med 0 patienter i gruppen som behandlades med timolol upplevde ingen relevant genomsnittlig sänkning av intraokulärt tryck under vecka 12. Det finns inga uppgifter tillgängliga för barn under 2 månader.

Effekten på intraokulärt tryck konstaterades efter den andra veckan av behandling och bibehölls under hela 12-veckorsperioden för alla åldersgrupper.

Tabell 1 – Jämförelse av genomsnittlig förändring av intraokulärt tryck från baslinjen (mmHg) under vecka 12

Travoprost			Timolol		
N	Genomsnittlig (SF)	N	Genomsnittlig (SF)	Genomsnittlig Skillnad ^a	(95 % KI)
53	-6,4	60	-5,8	-0,5	(-2,1, 1,0)
	(1,05)		(0,96)		
SF = Standardfel; KI = Konfidensintervall; ^a Genomsnittlig skillnad är Travoprost – Timolol. Uppskattningarna baseras på genomsnitt vid minstakvadratmetoden enligt en statistisk modell för korrelerade mätningar av intraokulärt tryck hos patient vars primära diagnos och stratum för baslinje för intraokulärt tryck ingår i modellen.					

Farmakokinetik

Absorption

Travoprost är en ester prodrug. Substansen absorberas genom kornea där isopropylestern hydrolyseras till den fria syran. Studier på kanin har visat maximala koncentrationer på 20 ng/ml av den fria syran i kammarvätska 1–2 timmar efter topikal tillförsel av travoprost. Kammarvätskekoncentrationerna minskade med en halveringstid på cirka 1,5 timmar.

Distribution

Efter lokal okulär administration av travoprost till friska frivilliga uppmättes låga systemiska koncentrationer av aktiv fri syra.

Maximal koncentration av aktiv fri syra på 25 pg/ml eller mindre noterades mellan 10 och 30 minuter efter dosen. Efter detta sjönk plasmakoncentrationen hastigt till under detektionsgränsen 10 pg/ml inom mindre än 1 timme. På grund av de låga plasmakoncentrationerna och den snabba elimineringen efter topikal tillförsel kunde inte halveringstiden för aktiv fri syra bestämmas hos människa.

Metabolism

Metabolism är den huvudsakliga elimineringsvägen för både travoprost och den aktiva fria syran. Den systemiska metabolismen följer samma väg som för endogent prostaglandin-F2 α , som karakteriseras av en reduktion av 13-14-dubbelbindningen, oxidation av 15-hydroxylgruppen och β -oxidativ klyvning av den övre sidokedjan.

Eliminering

Travoprost fri syra och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna. Travoprost har studerats på patienter med mild till svår leverinsufficiens och på patienter med mild till svår njurinsufficiens (vid så låg kreatininclearance som 14 ml/min). Inga dosjusteringar är nödvändiga för sådana patienter.

Pediatrik population

Vid en farmakokinetisk studie av pediatrika patienter i åldrarna 2 månader upp till 18 år konstaterades mycket låg plasmaexponering för travoprost fri syra, med ett koncentrationsintervall mellan kvantifieringsgränsen för provet (under kvantifieringsgränsen), 10 pg/ml, och 54,5 pg/ml. Vid 4 tidigare systemiska farmakokinetiska studier av vuxenpopulationer låg intervallet för plasmakoncentrationerna av travoprost fri syra mellan ett värde

under kvantifieringsgränsen och upp till 52,0 pg/ml. Eftersom merparten av uppgifterna för plasma i alla studier inte var kvantifierbara gick det inte att genomföra statistiska jämförelser av systemisk exponering i åldersgrupperna. Den övergripande trenden visar emellertid att plasmaexponering för travoprost fri syra efter lokal administration av travoprost är mycket låg hos alla åldersgrupper som undersökts.

Prekliniska uppgifter

Vid okulära toxicitetsstudier på apa med travoprost i dosen 0,45 mikrogram 2 gånger dagligen uppstod ökade palpebrala fissurer. 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 har företagits på råtta, mus och kanin med systemtillförsel. Fynden är relaterade till FP-receptoragonistaktivitet i uterus med tidig embryoletalitet, 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 ³Htravoprost. Reproduktions- och utvecklingsstudier har visat en potent missfallseffekt med en hög andel observerat hos råtta och mus (180 pg/ml plasma respektive 30 pg/ml) vid exposition 1,2-6 gånger den kliniska expositionen (upp till 25 pg/ml).

Miljöriskbedömning

Travoprost anses vara en persistent, bioackumulerande och toxisk (PBT) substans. Därför kan en risk för miljön inte uteslutas trots de

mycket små mängder travoprost som används av patienter i ögondroppar.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje ml lösning innehåller 40 mikrogram travoprost.

Genomsnittlig mängd aktiv substans/droppe: 0,97–1,4 µg

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje ml innehåller 0,15 mg bensalkoniumklorid och 5 mg makrogolglycerolhydroxistearat.

Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumkloridlösning

Makrogolglycerolhydroxistearat 40

Trometamol

Dinatriumedetat

Borsyra (E284)

Mannitol (E421)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor, eller renat vatten.

Blandbarhet

Inga kända.

Specifika interaktionsstudier *in vitro* utfördes med travoprost och läkemedel innehållande tiomersal. Inga tecken på fällning observerades.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Öppnad produkt: 3 år

Kasseras 4 veckor efter öppnandet.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara flaskan i skyddspåsen för att skydda mot fukt före öppning. När läkemedlet har öppnats gäller inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Det bör nämnas att travoprost anses vara en PBT-substans (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Förpackningsinformation

Ögondroppar, lösning 40 mikrog/ml Klar, färglös lösning
3 x 2,5 milliliter flaska, 193:19, F