

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trevicopto Comp 40 mikrogrammaa/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos kerta-annospakkauksessa

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos kerta-annospakkaus.  
Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.  
pH: 6,4–7,2; osmolaliteetti: 270–340 mOsm/kg.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Trevicopto Comp-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, mukaan lukien iäkkäät potilaat*

Annostus on yksi tippa Trevicopto Comp-valmistetta hoidettavan silmän (silmiin) sidekalvopussiin kerran vuorokaudessa aamulla tai illalla. Tippa annostellaan joka päivä samaan aikaan.

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa on jatkettava ottamalla seuraava annos normaaliin aikaan. Annos ei saa olla suurempi kuin yksi tippa hoidettavaan silmään (silmiin) päivittäin.

##### *Erityispotilasryhmät*

##### *Maksan ja munuaisten vajaatoiminta*

Tutkimuksia travoprostia ja timololia sisältävien silmätippojen tai 5 mg/ml timololia sisältävien silmätippojen käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty.

Travoprostia on tutkittu lievää, kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta

(kreatiniinipuhdistuma alimmillaan 14 ml/min). Annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen näillä potilailla.

On epätodennäköistä, että Treviso Comp-silmätippojen annostusta tarvitsisi muuttaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Treviso Comp-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Silmän pinnalle.

Yhden kerta-annospakkauksen sisältämä liuos on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Potilaille on kerrottava, että pakkauksen tiputuskärki ei saa koskea silmiin tai niitä ympäröiviin alueisiin.

Nasolakrimaalisen okklusion 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 silmälääkettä, eri lääkkeiden antamisen välillä on pidettävä vähintään viiden minuutin tauko (ks. kohta 4.5).

Kun toisesta glaukoomalääkkeestä siirrytään Treviso Comp-valmisteeseen, toinen lääkitys on ensin lopetettava ja Treviso Comp-valmisteen käyttö aloitettava seuraavana päivänä.

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

### **4.3. Vasta-aiheet**

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

### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Systeemiset vaikutukset

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

#### Sydänhäiriöt

Sydän- ja verisuonitautia (esim. sepelvaltimotautia, Prinzmetalin angiinaa tai sydämen vajaatoimintaa) ja hypotensiota sairastavilla potilailla beetasalpaajahoidoita 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.

Trevicopto Comp-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikkea 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 epävakaa diabetes, sillä beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian merkit ja oireet.

#### Lihasheikkous

Beeta-adrenergisia salpaajia sisältävien lääkevalmisteiden on raportoitu lisäävän lihasheikkoutta, joka muistuttaa tiettyjä lihasheikkoustaudin oireita (joita ovat esim. diplopia, riippuluomi ja yleinen heikkous).

#### 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 beetasalpauksen 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. Anestesia lääkeä on ilmoitettava, jos potilas saa timololia.

#### Kilpirauhasen liikatoiminta

Beetasalpaajat saattavat peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet.

### Ihokosketus

Prostaglandiinit ja prostaglandiini-analogit ovat biologisesti vaikuttavia aineita, ja ne voivat imeytyä ihon läpi. Raskaana olevien naisten tai raskautta yrittävien naisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia välttääkseen suoraa altistusta annospakkauksessa sisällölle. Jos merkittävä määrä annospakkauksessa sisältöä joutuu vahingossa iholle, kyseinen kohta tulee puhdistaa perusteellisesti välittömästi.

### Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoidon 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 pysyvästä silmien värin muutoksesta on kerrottava potilaille ennen hoidon aloittamista. Jos vain toista silmää hoidetaan, seurauksena voi olla silmien pysyvä erivärisyys (heterokromia). Hoidon pitkäaikaisvaikutuksia melanosyyteihin 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 mustausta 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.

Silmää ympäröivän ihon ja silmäluomen muutoksia, mukaan lukien luomiva on syveneminen, on havaittu prostaglandiini-analogien käytön yhteydessä.

Travoprosti voi aiheuttaa vähitellen muutoksia hoidetun silmän (silmiä) silmäripsissä. Kliinisissä tutkimuksissa näitä muutoksia havaittiin noin puolella potilaista ja niihin kuuluivat ripsien piteneminen, paksuuntuminen, tummuminen ja/tai tuuhentuminen. 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.

Trevicopto Comp-silmätippojen käytöstä ei ole kokemuksia silmien tulehdustiloissa eikä neovaskulaarisessa, sulkukulma-, ahdaskulma- eikä synnyntäisessä glaukoomassa, ja kokemukset sen käytöstä kilpirauhassairauteen liittyvässä silmätaudissa, pseudofakiapotilaiden avokulmaglaukooman ja pigmentaarisen tai pseudoekfoliativisen glaukooman hoidossa ovat vähäisiä.

Makulaturvotusta on ilmoitettu esiintyneen prostaglandiini  $F_{2\alpha}$  -analogeilla annetun hoidon yhteydessä. Varovaisuutta suositellaan Trevicopto Comp-valmistetta käytettäessä afakiapotilailla, pseudofakiapotilailla, joilla on posteriorisen mykiönkotelon (capsula lentis) repeämä tai etukammoliinssi, tai potilailla, joilla on tunnettuja kystoidin makulaedeeman riskitekijöitä.

Trevicopto Comp-valmistetta voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on tunnettuja iriitille tai uveitille altistavia riskitekijöitä, sekä potilaille, joilla on parhaillaan silmänsisäinen tulehdus.

#### **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**

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ei pidä käyttää Trevicopto Comp-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 travoprostia ja timololia sisältävän 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 viivästyminen, kun beetasalpaajia on annettu suun kautta. Lisäksi vastasyntyneillä on todettu beetasalpaajien merkkejä ja oireita (esim. bradykardiaa, hypotensiota, hengitysvaikeuksia ja hypoglykemiaa), kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen saakka. Jos Trevicopto Comp-valmistetta annetaan synnytykseen saakka, vastasyntyntä on tarkkailtava huolella ensimmäisten elinpäivien aikana.

Trevicopto Comp-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Systeemisen 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 timololiannos ei todennäköisesti olisi riittävän suuri aiheuttamaan kliinisiä beetasalpauksen oireita. Systeemisen imeytymisen vähentämisestä on lisätietoja kohdassa 4.2.

Trevicopto Comp-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

#### Hedelmällisyys

Tietoja travoprostia ja timololia sisältävän 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**

Trevicopto Comp-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai 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. Trevicopto Comp voi aiheuttaa myös hallusinaatioita, huimausta, hermostuneisuutta ja/tai uupumusta (ks. kohta 4.8), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Potilaita on ohjeistettava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, jos näitä oireita ilmaantuu.

### **4.8. Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 2 170 travoprostin ja timololin yhdistelmällä hoidettua potilasta, yleisin hoitoon liittynyt haitallinen reaktio oli silmien verkkkyys (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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Hermostuneisuus

	Tuntematon	Hallusinaatiot*, masennus
Hermosto	Melko harvinainen	Huimaus, päänsärky
	Tuntematon	Aivoverenkiertohäiriöt, pyörtyminen (synkopee), parestesia
Silmät	Hyvin yleinen	Silmän verekkyyys
	Yleinen	Pistemäinen sarveiskalvotulehdus (keratitis punctata), kipu silmässä, näköhäiriöt, näön hämärtyminen, silmän kuivuminen, silmän kutina, epämukava tuntemus silmässä, silmän ärsytys
	Melko harvinainen	Sarveiskalvotulehdus, värikalvotulehdus, sidekalvotulehdus, etukammion tulehdus, luomitulehdus, valonarkuus, heikentynyt näöntarkkuus, silmien rasittuminen, silmän 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, luomiva on syventyminen, värikalvon hyperpigmentaatio, sarveiskalvon häiriö
Sydän	Melko harvinainen	Bradykardia
	Harvinainen	Arytmia, epäsäännöllinen sydämen syke
	Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta, takykardia, rintakipu, sydämentykytys
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypertensio, hypotensio
	Tuntematon	Perifeerinen edeema
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Hengenahdistus, 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, hypertriakoosi, ihon hyperpigmentaatio (silmien ympärillä)
	Harvinainen	Nokkosihottuma, ihon värinmuutos, hiustenlähtö
	Tuntematon	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Virtsan värjäytyminen (kromaturia)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Jano, uupumus

\* haittavaikutukset, joita on havaittu timololin käytön yhteydessä.

Muita haittavaikutuksia, joita on havaittu vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä ja joita voi esiintyä Trevicopto Comp-valmistetta käytettäessä:

#### Travoprosti

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>MedDRA-järjestelmän mukainen haittavaikutus</b>
Immuunijärjestelmä	Kausiallergia
Psyykkiset häiriöt	Ahdistus, unettomuus
Silmät	Uveitti, sidekalvon follikkelit, silmän vuotaminen, periorbitaalinen turvotus, silmäluomen kutina, ektropium, kaihi, iridosykliitti, herpes simplex silmässä, silmätulehdus, fotopsia, silmäluomien ihottuma, valorenkaiden näkeminen, silmän alentunut tuntoaistimus, etukammion pigmentaatio, mydriaasi, silmäripsien hyperpigmentaatio, silmäripsien paksuuntuminen, näkökentän häiriö
Kuulo ja tasapainoelin	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, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos	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 silmälääkevalmisteet, 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.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>MedDRA-järjestelmän mukainen haittavaikutus</b>
Immuunijärjestelmä	Systeemiset allergiset reaktiot, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, paikallinen ja yleistynyt ihottuma, kutina, anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Hallusinaatiot, unettomuus, painajaiset, muistihäiriöt
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 herkkyuden väheneminen, diplopia
Sydän	Edeema, sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, eteis-kammiokatkos, sydänpysähdys
Verisuonisto	Raynaud'n oireyhtymä, kylmät kädet ja jalat
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, dyspepsia, ripuli, suun kuivuminen, vatsakivut, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	Psoriaasin tyyppinen ihottuma tai psoriaasin paheneminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Myalgia
Sukupuolielimet ja rinnat	Seksuaaliset toimintahäiriöt, libidon heikkeneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9. Yliannostus

Yliannostus tai siihen liittyvä toksisuus on epätodennäköistä Trevicopto Comp-valmisteen paikallisen käytön yhteydessä.

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

Trevicopto Comp-valmisteen mahdollisessa yliannostustapauksessa annetaan oireenmukaista tukihoitoa. Timololi ei poistu helposti dialyysissä.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

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

##### Vaikutusmekanismi

Trevicopto Comp 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<sub>2α</sub>-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 kahden 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 seitsemän päivän paikallisen annostelun jälkeen (1,4 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa).

##### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### Kliiniset vaikutukset

12 kuukauden kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli avokulmaglaukooma tai korkea silmänsisäinen paine ja silmänpaineen lähtöarvojen keskiarvo

25–27 mmHg, kerran vuorokaudessa aamuisin annettu travoprostin ja timololin yhdistelmä laskee silmänpainetta keskimäärin 8–10 mmHg. Travoprostin ja timololin yhdistelmä todettiin vähintään yhtä tehokkaaksi (non-inferiority) kuinlatanoprosti 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 travoprostin ja timololin yhdistelmä laskee silmänpainetta keskimäärin 9–12 mmHg, ja paine laskee jopa 2 mmHg enemmän kuin kerran päivässä iltaisin annettulla travoprostilla (40 mg/ml) ja 2–3 mmHg enemmän kuin kaksi kertaa päivässä annettulla timololilla (5 mg/ml). Silmänpaineen aamuarvojen keskiarvon lasku (klo 8:00, 24 tuntia edellisen travoprostin ja timololin yhdistelmäannoksen jälkeen) oli tilastollisesti suurempi kuin travoprostia käytettäessä kaikilla käynneillä koko tutkimuksen ajan.

Kahdessa kolmen kuukauden kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistuneilla potilailla oli avokulmaglaukooma tai korkea silmänsisäinen paine ja silmänpaineen lähtöarvojen keskiarvo 23–26 mmHg, kerran vuorokaudessa aamuisin annettu travoprostin ja timololin yhdistelmä laskee silmänpainetta keskimäärin 7–9 mmHg. Silmänpaineen lasku 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 travoprostin ja timololin yhdistelmä (polyquaternium-1 säilytysaineena) alensi silmänpainetta keskimäärin 8 mmHg, mikä oli vastaava kuin travoprostin ja timololin yhdistelmää (bentsalkoniumkloridi säilytysaineena) käytettäessä.

Mukaanottokriteerit olivat kaikissa tutkimuksissa samat, lukuun ottamatta hyväksymisrajaksi asetettua silmänpainearvoa ja aikaisemmalla silmänpainetta alentavalla hoidolla saavutettua vastetta. Travoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen 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 hoitomyöntyvyyteen 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 travoprostin ja timololin yhdistelmää annettiin terveille tutkimushenkilöille (n=22) kerran vuorokaudessa viiden 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 määritysraja), pitoisuudet sijoittuivat 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 travoprostin ja timololin yhdistelmä annettiin kerran vuorokaudessa.

### Jakautuminen

Travoprostin vapaan hapon pitoisuuksia voidaan mitata eläinten silmän etukammionesteestä ensimmäisten tuntien aikana ja ihmisen plasmasta ainoastaan ensimmäisen tunnin aikana silmään annetun travoprostin ja timololin yhdistelmäannoksen jälkeen. Timololipitoisuuksia voidaan mitata ihmisen silmän etukammionesteestä silmään annetun timololiannoksen jälkeen ja plasmasta enintään 12 tunnin ajan silmään annetun travoprostin ja timololin yhdistelmäannoksen jälkeen.

### Biotransformaatio

Metaboloituminen on sekä travoprostin että sen aktiivisen vapaan hapon tärkein eliminoitumistie. Systeemiset metaboloitumistiet vastaavat endogeenisen prostaglandiini F<sub>2α</sub>:n metaboloitumisreittejä, joille on ominaista 13–14 kaksoissidoksen pelkistyminen, 15-hydroksyylin hapettuminen ja ylempään sivuketjun β-oksidiatiivinen pilkkoutuminen.

Timololi metaboloituu kahta reittiä pitkin. Toisessa reitissä tiadiatsolirenkasaan kiinnittyy etanoliamiinisivuketju ja toisessa etanolisivuketju kiinnittyy morfoliinin tyypeen ja toinen samanlainen karbonyyliryhmän sisältävä sivuketju typhen viereen. Timololin puoliintumisaika (t<sub>1/2</sub>) plasmassa on neljä tuntia silmään annetun travoprostin ja timololin yhdistelmäannoksen jälkeen.

### Eliminaatio

Travoprostin vapaa happo ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Alle 2 % silmään annetusta travoprostiannoksesta erittyi virtsaan vapaana hapona. Timololi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Noin 20 % timololiannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja loppu erittyy metaboliitteina virtsaan.

## **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Apinoilla tehdyissä tutkimuksissa kaksi kertaa vuorokaudessa annettu travoprostin ja timololin yhdistelmä aiheutti luomiraon suurenemista ja lisäsi värikalvon pigmentaatiota samalla tavoin kuin silmään annettujen prostanoidien yhteydessä on todettu.

Travoprostin ja timololin yhdistelmä, jossa oli säilytysaineena polyquaternium-1, aiheutti viljelyissä ihmisen sarveiskalvon soluissa ja kaniinin silmään paikallisesti annettuna hyvin vähän silmän pinnan toksisuutta verrattuna silmätippoihin, joissa säilytysaineena oli bentsalkoniumkloridi.

### Travoprosti

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

Travoprostilla on tehty lisääntymistoksisuustutkimuksia rotilla, hiirillä ja kaniineilla systeemistä antotapaa käyttäen. Havainnot liittyvät FP-reseptorin agonistiaktiivisuuteen kohdussa, mihin liittyi varhaista alkiokuolleisuutta, varhaiskeskenmenoja 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 ja 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 7000-kertaisia kliiniseen annokseen verrattuna), ja kaniinien sikiöillä todettiin resorption lisääntymistä (annokset 14 000-kertaisia kliiniseen annokseen verrattuna).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Propyleeniglykoli (E1520)  
Makrogoliglyserolihydroksistearaatti 40  
Mannitoli (E421)  
Natriumkloridi  
Boorihappo (E284)  
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön)  
Suolahappo (E507) (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kesto aika**

3 vuotta.

Säilyvyys pussin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 päivää.

### **6.4. Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei lämpötilan osalta vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Sen jälkeen, kun avaat pussin ensimmäistä kertaa: Pidä kerta-annospakkaukset pussissa, ja käytä ne 30 päivän kuluessa.

Kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen: käytä välittömästi ja hävitä kertakäyttöpakkaus käytön jälkeen.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Kerta-annospakkaukset (LDPE), joissa 0,2 ml liuosta. Pakkaukset ovat polyetyleenistä ja alumiinista valmistetuissa pusseissa, 5 tai 10 kerta-annospakkausta kussakin.

Pakkaukset, joissa 10, 20, 30, 60 tai 90 kerta-annospakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.  
14<sup>th</sup> km National Road 1  
145 64 Kifisia  
Kreikka

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

42481

**9. MYYNTILUVAN  
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06.11.2024.

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trevicopto Comp 40 mikrogram/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 40 mikrogram travoprost och timololmaleat motsvarande 5 mg timolol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning, i endosbehållare.  
Klar, färglös till svagt gul lösning.  
pH: 6,4-7,2; osmolalitet: 270-340 mOsm/kg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1. Terapeutiska indikationer

Trevicopto Comp 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 Trevicopto Comp i konjunktivalsäcken i det påverkade ögat/ögonen 1 gång dagligen (morgon eller kväll). Trevicopto Comp 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 kombinationen travoprost och timolol eller timolol 5 mg/ml ögondroppar har utförts på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Travoprost har studerats på patienter med mild till svår njurfunktionsnedsättning 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 Trevicopto Comp (se avsnitt 5.2).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Treviso Comp för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

För okulär användning.

Lösningen i en endosbehållare ska användas omedelbart efter öppnandet. För att förhindra kontamination av droppspetsen skall försiktighet iakttagas, så att droppspetsen inte kommer i kontakt med ögonlocken, kringliggande områden eller andra ytor.

Närnasolakrimal ocklusion används eller när ögonlocken är slutna i 2 minuter reduceras systemisk absorption. 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 Treviso Comp ersätter ett annat glaukomläkemedel bör det första preparatet utsättas och behandling med Treviso Comp insättas dagen därpå.

Patienterna måste instrueras att ta ut mjuka kontaktlinser före användning av Treviso Comp 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 topiskt 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.

#### Blodkärl

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.

Trevicopto Comp 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 hos 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 kammarvatten (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.

#### Hypertyreos

Betablockerare kan maskera tecken på hypertyreos.

#### 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 behållare. I det osannolika fallet att man utsätts för kontakt med en större del av innehållet i behållare 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.

### Ögoneffekter

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 okända. 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 vid användning av travoprost 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/de behandlade ögat/ögonen; dessa förändringar observerades hos ungefär hälften av patienterna i kliniska prövningar och innefattar: ökad längd, tjocklek, pigmentering och/eller ökat antal ögonfransar. 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 Trevicopto Comp vid ögoninflammationer, ej heller vid neovaskulärt glaukom, glaukom med slutet 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. Trevicopto Comp bör användas med försiktighet vid behandling av patienter med afaki, pseudoafaki med sargad bakre linskapsel eller främrekammarlinser 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 Trevicopto Comp användas med försiktighet.

## **4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga specifika läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med travoprost eller timolol.

Det föreligger en risk för potentiell effekt 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.

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

Trevicopto Comp 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 timolol och travoprost i kombination eller som enskilda komponenter 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 Trevicopto Comp administreras fram till förlossning bör det nyfödda barnet övervakas noga under de första levnadsdagarna.

Trevicopto Comp ska 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 okänt 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 Trevicopto Comp under amning rekommenderas inte.

### Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av travoprost på human fertilitet. Djurstudier visade ingen effekt av travoprost 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**

Trevicopto Comp har liten 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. Trevicopto Comp kan också ge hallucinationer, yrsel, nervositet och/eller trötthet (se avsnitt 4.8) som kan påverka förmågan att köra eller använda maskiner. Patienter bör rådas att inte köra eller använda maskiner om dessa symtom uppstår.

### **4.8. Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier involverande 2 170 patienter som behandlades med travoprost i kombination med timolol var den mest frekvent rapporterade behandlingsrelaterade biverkningen okulär hyperemi (12,0 %).

#### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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 ( $\geq 1/100$  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 (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Psykiatriska tillstånd	Sällsynta	Nervositet
	Ingen känd frekvens	Hallucinationer*, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Yrsel, huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulära händelser, synkope, parestesier
Ögon	Mycket vanliga	Okulär hyperemi
	Vanliga	Punktuell keratit, ögonsmärta, synstörningar, dimsyn, torra ögon, ögonklåda, obehag i ögonen, ögonirritation
	Mindre vanliga	Keratit, irit, konjunktivit, inflammation i främre kammaren, blefarit, fotofobi, nedsatt synskärpa, astenopi, ögonsvullnad, ökad tårproduktion, ögonlockerytem, tillväxt av

		ögonfransarna, ögonallergi, konjunktivalt ödem, ögonlocksödem
	Sällsynta	Korneal erosion, meibomianit, konjunktival blödning, krustabildning i ögonlockskanten, trichiais, distichiasis
	Ingen känd frekvens	Makulaödem, ögonlocksptos, fördjupning av ögonlocksfåran, irishyperpigmentering, korneala sjukdomar
Hjärtat	Mindre vanliga	Bradykardi
	Sällsynta	Arytmi, oregelbunden hjärtfrekvens
	Ingen känd frekvens	Hjärtinsufficiens, takykardi, bröstmärta, palpitationer
Blodkärl	Mindre vanliga	Hypertension, hypotension
	Ingen känd frekvens	Perifera ödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné, postnasalt dropp
	Sällsynta	Dysfoni, bronkialspasm, hosta, halsirritation orofaryngeal smärta, näsobehag
	Ingen känd frekvens	Astma
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens	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 frekvens	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Extremitetssmärta
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Kromaturi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Törst, trötthet

\* biverkningar som observerats med timolol.

Följande biverkningar har uppträtt med en av de aktiva substanserna och kan därför även uppstå med Trevicopto Comp:

#### Travoprost

<b>Organsystem</b>	<b>Av MedDRA rekommenderad term</b>
--------------------	-------------------------------------

Immunsystemet	Säsongsbunden allergi
Psykiatriska tillstånd	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, tätare ögonfransar, synfältsdefekt
Öron och balansorgan	Vertigo, tinnitus
Blodkärl	Diastolisk blodtryckssänkning, systolisk blodtrycksökning
Andningsvägar, bröstkorg 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 symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni
Undersökningar och provtagningar	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 vid systemisk tillförsel. För information om hur man reducerar den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

<b>Organsystem</b>	<b>Av MedDRA rekommenderad term</b>
Immunsystemet	Systemiska allergiska reaktioner inklusive angioödem, urtikaria, lokaliserat och generaliserat utslag, klåda, anafylaxi
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi
Psykiatriska tillstånd	Hallucinationer, insomni, mardrömmar, minnesförlust
Centrala och perifera nervsystemet	Cerebral ischemi, ökat antal tecken och symptom på myasthenia gravis
Ögon	Tecken och symptom på ögonirritation (t.ex. sveda, smärta, klåda, tårbildning,

	rodnad), koroidal avlossning efter filtrationskirurgi (se avsnitt 4.4), 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
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sexuell dysfunktion, nedsatt sexualdrift
Allmänna symptom och/eller symptom 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9. Överdoser

Det är osannolikt att en topikal överdos av Trevicopto Comp 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 Trevicopto Comp inträffar bör behandlingen vara symptomatisk 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

Trevicopto Comp 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<sub>2α</sub>-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 kammavatten 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 kammavatten och en liten ökning av dess utflöde.

#### Sekundär farmakologi

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

#### Farmakodynamisk effekt

##### Klinisk effekt

I en tolv månaders kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension och ett baslinjetryck i ögat på 25 till 27 mmHg var den trycksänkande effekten av travoprost i kombination med timolol, doserat en gång dagligen på morgonen, 8-10 mmHg. Non-inferiority för kombinationen travoprost och timolol jämfört med latanoprost 50 mikrogram/ml + timolol 5 mg/ml vad avser genomsnittlig trycksänkning visades vid alla tidpunkter vid samtliga besök.

I en tremånaders kontrollerad klinisk studie på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension var det intraokulära trycket vid baslinjen 27-30 mmHg i genomsnitt. Den trycksänkande effekten av travoprost i kombination med timolol 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 genomsnittligt intraokulärt tryck på morgonen (kl. 8.00, 24 timmar efter den senaste dosen av kombinationen travoprost och timolol) 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 i kombination med timolol 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 i kombination med timolol (med polyquaternium-1 som konserveringsmedel) doserat en gång dagligen på morgonen 8 mmHg och ekvivalent med effekten av travoprost i kombination med timolol (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 i kombination med timolol 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 kombinationen travoprost och timolol PQ till friska försökspersoner (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  $T_{max}$  uppträdde ungefär 0,69 timmar efter tillförsel av en daglig dos travoprost i kombination med timolol.

### 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 i kombination med timolol. Timolol kan uppmätas i humant kammarvatten efter okulär tillförsel av timolol och i plasma under upp till 12 timmar efter okulär tillförsel av travoprost i kombination med timolol.

### Metabolism

Metabolism är den huvudsakliga elimineringsvägen 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  $\beta$ -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 i kombination med timolol.

### 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 kombinationen travoprost-timolol två gånger dagligen en ökad palpebral fissur och ökning av irispigmenteringen på samma sätt som efter okulär tillförsel av prostanoider.

Kombinationen travoprost och timolol med polyquaternium-1 som konserveringsmedel inducerade minimal toxicitet på ögats yta, jämfört med ögondroppar med bensalkoniumklorid som konserveringsmedel, på odlade humana hornhinneceller samt efter topikal okulär administrering på kanin.

### Travoprost

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

Reproduktionstoxikologiska studier med travoprost har genomförts på råttor, mus och kanin med 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, i doser mer än 200 gånger högre än klinisk exponering, upphov till en ökad incidens av missbildningar. Låga nivåer av radioaktivitet uppmättes i fostervatten och fostervävnader hos dräktiga råttor som givits 3H-travoprost. Reproduktions- och utvecklingsstudier har visat en kraftig missfallseffekt med en hög andel observerad hos råttor och mus (plasmakoncentrationer på 180 pg/ml respektive 30 pg/ml) vid exponeringar 1,2-6 gånger högre än klinisk exponering (upp till 25 pg/ml).

#### Timolol

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet efter upprepade dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker med timolol för människa. Reproduktionsstudier med timolol uppvisade försenad embryonal förbening hos råttor under den postnatala 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**

Propylenglykol  
Makrogolglycerolhydroxistearat  
Mannitol  
Natriumklorid  
Borsyra  
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)  
Saltsyra (E507) (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2. Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3. Hållbarhet**

3 år.

Hållbarhet efter första öppnande av dospåsen: 30 dagar.

### **6.4. Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Efter öppnande av skyddspåsen: Förvara endosbehållarna i skyddspåsen och använd dem inom 30 dagar.

Efter öppnande av endosbehållaren: Använd endosbehållaren omedelbart och kasta den efter användning.

#### **6.5. Förpackningstyp och innehåll**

Endosbehållare (LDPE) fyllda med 0,2 ml lösning. Behållarna ligger i dospåsar av polyeten/aluminium med 5 eller 10 endosbehållare.

Förpackningar om 10, 20, 30, 60 eller 90 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6. Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14<sup>th</sup> km National Road 1

145 64 Kifisia

Grekland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

42481

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

06.11.2024.