

23. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Trevicopto Duo, øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder**

**0. D.SP.NR.**

33438

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trevocopto Duo

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 40 mikrogram travoprost og timololmaleat svarende til 5 mg timolol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder

En klar, farveløs til svagt gullig opløsning.

pH: 6,4-7,2; osmolaritet: 270-340 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Trevicopto Duo er indiceret til nedsættelse af det intraokulære tryk (IOP) hos voksne patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, som ikke responderer tilstrækkeligt på topikale betablokkere eller prostaglandin-analoger (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Anvendelse til voksne, inklusive ældre

Dosis er 1 dråbe Trevicopto Duo appliceret i konjunktivalsækken i det/de

pågældende øje/øjne en gang dagligt, morgen eller aften. Trevicopto Duo bør indgives på samme tidspunkt hver dag.

Hvis en dosis springes over, skal behandlingen genoptages med næste dosis i henhold til planen. Dosis bør ikke overskride en dråbe i det/de pågældende øje/øjne dagligt.

Særlige populationer

*Nedsat lever- og nyrefunktion*

Der er ikke udført studier med kombinationen af travoprost og timolol eller med timolol 5 mg/ml øjendråber hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

Travoprost er blevet undersøgt hos patienter med let til svært nedsat leverinsufficiens og hos patienter med let til svær nyreinsufficiens(kreatininclearance så lav som14 ml/min). Det var ikke nødvendigt at justere dosis for disse patienter.

Det er usandsynligt, at en dosisjustering af Trevicopto Duo vil være nødvendig hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion (pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Trevicopto Duo sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

**Administration**

Til okulær anvendelse.

Opløsningen fra en individuel enkeltdosisbeholder skal anvendes umiddelbart efter åbning. Patienten skal instrueres i at undgå at lade spidsen af beholderen komme i kontakt med øjet eller de omkringliggende områder.

Når der anvendes nasolakrimal okklusion, eller øjenlågene lukkes i 2 minutter, reduceres den systemiske absorption. Det kan resultere i færre systemiske bivirkninger og øget virkning lokalt (se pkt. 4.4).

Ved anvendelse af mere end et topikalt øjen-præparat skal indgivelsen af de forskellige lægemidler foregå med mindst 5 minutters mellemrum (se pkt. 4.5).

Hvis Trevicopto Duo erstatter anden oftalmologisk behandling mod glaukom, seponeres denne, og behandling med Trevicopto Duo påbegyndes den efterfølgende dag.

Patienterne skal instrueres i at fjerne bløde kontaktlinser før applikation af Trevicopto Duo og vente 15 minutter efter instillation af dosis, før linserne sættes i igen (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed overfor de aktive stoffer eller overfor et af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed overfor andre betablokkere.
* Luftvejssygdomme, herunder bronkial astma, bronkial astma i anamnesen eller alvorlig kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).
* Sinusbradykardi, syg sinus-syndrom, herunder sino-atrialt blok, 2. eller 3. grads AV-blok, der ikke kontrolleres med pacemaker. Åbenlys hjerteinsufficiens, kardiogent shock.
* Alvorlig allergisk rinit og corneadystrofier.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Systemiske virkninger

Travoprost og timolol absorberes lige som andre oftalmologiske midler systemisk. På grund af det aktive beta-adrenerge indholdsstof, timolol, kan der forekomme samme typer kardiovaskulære, pulmonale og øvrige bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end efter systemisk administration. For information om hvordan systemisk absorption reduceres, se pkt. 4.2.

Hjertekarsygdomme

Hos patienter med hjertekarsygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetals angina og hjertesvigt) og hypotension bør behandling med betablokkere vurderes omhyggeligt, og behandling med andre aktive stoffer bør overvejes. Patienter med hjertekarsygdomme bør overvåges for tegn på forværring af disse sygdomme og for bivirkninger.

På grund af den negative effekt på overledningstiden bør betablokkere gives med forsigtighed til patienter med 1. grads hjerteblok.

Vaskulære sygdomme

Patienter med alvorlige forstyrrelser/lidelser i det perifere kredsløb (f.eks. alvorlige former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) skal behandles med forsigtighed.

Respirationsforstyrrelser

Luftvejsreaktioner, herunder dødsfald som følge af bronkospasme hos patienter med astma, er indberettet efter administration af oftalmologiske betablokkere.

Trevicopto Duo bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let/moderat KOL, og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Hypoglykæmi/diabetes

Betablokkere skal administreres med forsigtighed hos patienter, som er disponeret for spontan hypoglykæmi og patienter med labil diabetes, idet betablokkere kan maskere symptomer på akut hypoglykæmi.

Muskelsvaghed

Beta-adrenerge blokerende lægemidler har vist sig at kunne forstærke muskelsvaghed i overensstemmelse med visse myasteniske symptomer (f.eks. diplopi, ptose og generaliseret svaghed).

Sygdomme i cornea

Oftalmologiske betablokkere kan medføre øjentørhed. Patienter med sygdomme i cornea skal behandles med forsigtighed.

Choroidealøsning

Choroidealøsning efter filtreringsprocedurer er indberettet ved samtidig administration af præparater, der nedsætter produktionen af kammervæske (f.eks. timolol, acetazolamid).

Andre betablokkere

Virkningen på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger af systemisk betablokade kan potenseres, når timolol gives til patienter, der allerede får en systemisk betablokker. Disse patienters reaktioner bør observeres tæt. Samtidig brug af to topikale betablokkere frarådes (se pkt. 4.5).

Anæstesi i forbindelse med operation

Oftalmologiske betablokkere kan blokere effekten af systemiske beta-agonister, f.eks. adrenalin. Anæstesi lægen skal informeres, hvis patienten får timolol.

Hyperthyreoidisme

Betablokkere kan maskere tegn på hyperthyreoidisme.

Hudkontakt

Prostaglandiner og prostaglandin-analoger er biologisk aktive stoffer, som kan absorberes gennem huden. Gravide kvinder og kvinder, som forsøger at blive gravide, skal tage de nødvendige forholdsregler for at undgå direkte eksponering for flaskens indhold. I det usandsynlige tilfælde, at en betydelig del af flaskens indhold kommer i kontakt med huden, skal det eksponerede område straks skylles.

Anafylaktiske reaktioner

Under behandling med betablokkere kan patienter med en anamnese med atopi eller svære anafylaktiske reaktioner over for en række allergener være mere reaktive over for gentagen udsættelse for sådanne allergener og risikere ikke at respondere på normale doser af adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

Kombinationsbehandling

Timolol kan interagere med andre lægemidler (se pkt. 4.5).

Det anbefales ikke at bruge to lokale prostaglandiner.

Okulære virkninger

Travoprost kan gradvist ændre øjenfarven ved at øge antallet af melanosomer (pigmentgranula) i melanocyterne. Før behandling påbegyndes, skal patienterne informeres om, at denne farveændring i øjet muligvis er permanent. Unilateral behandling kan resultere i permanent heterochromia. Langtidseffekten på melanocyterne og konsekvenserne heraf er endnu ukendt. Ændringen i irisfarve sker langsomt og vil måske ikke blive bemærket før efter flere måneder eller år. Ændringen i øjenfarve

er overvejende set hos patienter med iris af blandet farve, dvs. blå-brun, grå-brun, gul-brun og grøn-brun; men den er også set hos patienter med brune øjne. Typisk breder den brune pigmentering omkring pupillen sig koncentrisk ud mod periferien i de påvirkede øjne, men hele iris eller dele af den kan blive mere brunlig. Efter seponering af behandlingen er der ikke observeret nogen yderligere forøgelse af den brune pigmentering.

Ved kontrollerede kliniske forsøg er der indberettet mørkfarvning periorbitalt og/eller på øjenlåget i forbindelse med anvendelse af travoprost.

Periorbitale ændringer og ændringer af øjenlåg, herunder fordybning af øjenlågets sulcus, er set med prostaglandinanaloger.

Travoprost kan gradvist ændre øjenvipperne på de(t) behandlede øje/ne; disse forandringer er observeret hos cirka halvdelen af patienterne i de kliniske forsøg og omfatter: Øget længde, tykkelse, pigmentering, og/eller antal af øjenvipper. Mekanismen bag øjenvippe-forandringerne og deres langtidskonsekvenser er endnu ukendt.

Det er påvist, at travoprost har forårsaget let forstørrelse af den palpebrale fissur ved undersøgelser af aber. Denne virkning blev dog ikke observeret under de kliniske forsøg og anses for at være artsspecifik.

Der foreligger ingen erfaring med Trevicopto Duo ved inflammatoriske øjenlidelser eller ved neovaskulær lukketvinklet, snævervinklet eller kongenit glaukom, og kun begrænset erfaring med skjoldbruskkirtel-induceret øjensygdom, ved åben-vinkel glaukom hos pseudofake-patienter og ved pigmentdannende eller pseudoeksfoliativt glaukom.

Der er rapporteret makulaødem under behandling med prostaglandin F2α-analoger. Der bør udvises forsigtighed, når Trevicopto Duo anvendes til afake patienter, pseudofake patienter med ødelagt bagkammerlinsekapsel eller forkammerlinse eller hos patienter med kendte risikofaktorer for cystoid makula-ødem.

Trevicopto Duo kan med forsigtighed anvendes til patienter, som vides at være prædisponerede for iritis/uvetis, og til patienter med aktiv intraokulær inflammation.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med travoprost eller timolol.

Der er risiko for additive virkninger, der kan resultere i hypotension og/eller udtalt bradykardi, når oftalmologiske betablokkere administreres samtidigt med orale calciumantagonister, betablokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanethidin.

Den hypertensive reaktion på pludselig seponering af clonidin kan potenseres af betablokkere.

Der er rapporteret om potenseret systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjerterytme, depression) ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Der er rapporteret tilfælde af mydriasis efter samtidig anvendelse af oftalmologiske betablokkere og adrenalin (epinephrin).

Betablokkere kan øge den hypoglykæmiske virkning af antidiabetika. Betablokkere kan sløre symptomer på hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder/prævention

Trevicopto Duo må ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, medmindre der anvendes tilstrækkelig prævention (se pkt. 5.3).

Graviditet

Travoprost har skadelige farmakologiske virkninger på graviditeten og/eller et foster/nyfødt barn.

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Trevicopto Duo eller de enkelte aktive stoffer til gravide kvinder. Timolol bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt.

Epidemiologiske studier har ikke vist forekomst af misdannelser, men der er påvist en risiko for intrauterin væksthæmning ved oral administration af betablokkere. Derudover er der observeret symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, respirationsbesvær og hypoglykæmi) hos nyfødte, når betablokkere anvendes frem til fødslen. Hvis Trevicopto Duo anvendes frem til fødslen, skal det nyfødte barn overvåges nøje de første døgn efter fødslen.

Trevicopto Duo bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. For information om hvordan systemisk absorption reduceres, se pkt. 4.2.

Amning

Det er ukendt, om travoprost i øjendråber udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at travoprost og metabolitter udskilles i mælk. Timolol udskilles i mælk, hvilket kan forårsage alvorlige bivirkninger hos det ammede barn. Ved terapeutiske doser af timolol i øjendråber er det dog ikke sandsynligt, at mængden i mælken er tilstrækkelig til at give kliniske symptomer på betablokade hos spædbørn. For information om hvordan systemisk absorption reduceres, se pkt. 4.2.

Trevicopto Duo anbefales ikke til ammende kvinder.

Fertilitet

Der er ingen eller utilstrækkelige data vedrørende Trevicopto Duos virkning på human fertilitet. Dyrestudier har vist, at travoprost ikke har nogen effekt på fertiliteten ved doser på op til 75 gange den anbefalede maksimale, humane, okulære dosis, mens ingen relevant virkning af timolol bemærkedes ved denne dosiseksponering.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Trevicopto Duo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det gælder for alle øjendråber, at der kan forekomme sløret syn eller andre synsforstyrrelser. Hvis der opstår sløret syn ved instillation, bør patienten vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, til synet er klart igen.

Trevicopto Duo kan også forårsage hallucinationer, svimmelhed, nervøsitet og/eller træthed (se pkt. 4.8), som kan påvirke evnen til at køre bil og betjene maskiner. Patienten bør frarådes at køre bil eller betjene maskiner, hvis sådanne symptomer skulle opstå.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier, der omfattede 2.170 patienter, som blev behandlet med en kombination af travoprost og timolol, var den hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkning okulær hyperæmi (12,0 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne i den nedenstående tabel, blev observeret i kliniske studier eller efter markedsføring. De er sorteret efter systemorganklasser og er klassificeret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Lidelser i immunsystemet | Ikke almindelig | Overfølsomhed |
| Psykiatriske lidelser | Sjælden | Nervøsitet |
| Ikke kendt | Hallucinations\*, depression |
| Lidelser i nervesystemet | Ikke almindelig | Svimmelhed, hovedpine |
| Ikke kendt | Cerebrovaskulær hændelse, synkope, paræstesi |
| Lidelser i øjne | Meget almindelig | Okulær hyperæmi |
| Almindelig | Punktat keratit, øjensmerter, synsforstyrrelser, sløret syn, tørre øjne, øjenkløe, okulært ubehag, øjenirritation |
| Ikke almindelig | Keratitis, iritis, konjunktivitis, orkammerinflammation, blefaritis, fotofobi, nedsat skarpsyn, astenopi, hævelse i øjet, øget tåredannelse, øjenlågserytem, vækst af øjenvipper, øjenallergi, konjunktivalt ødem, øjenlågsødem |
| Sjælden | Corneaerosion, meibomitis, konjunktival blødning, skorpedannelse på øjenlågsranden, trichiasis, distichiasis |
| Ikke kendt | Makulaødem, øjenlågs-ptose, fordybning af  øjenlågets sulcus, irishyperpigmentation, lidelse i  cornea |
| Hjerte-kar-lidelser | Ikke almindelig | Bradykardi |
| Sjælden | Arytmi, uregelmæssig hjerterytme |
| Ikke kendt | Hjerteinsufficiens, takykardi, brystsmerter, palpitationer |
| Vaskulære (ekstrakardielle) lidelser | Ikke almindelig | Hypertension, hypotension |
| Ikke kendt | Perifert ødem |
| Respiratoriske  lidelser, lidelser i thorax  og mediastinum | Ikke almindelig | Dyspnø, postnasalt drip |
| Sjælden | Dysfoni, bronkospasme, hoste, halsirritation, orofaryngeale smerter, ubehag i næsen |
| Ikke kendt | Astma |
| Gastrointestinale lidelser | Ikke kendt | Dysgeusi |
| Lever- og galdesygdomme | Sjælden | Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase |
| Dermatologiske lidelser  vævssygdomme | Ikke almindelig | Kontaktdermatit, hypertrikose, hyperpigmentering af huden (periokulær) |
| Sjælden | Urticaria, misfarvning af huden, alopeci |
| Ikke kendt | Udslæt |
| Muskuloskeletale-  bindevævs-og knoglelidelser | Sjælden | Smerter i ekstremiteterne |
| Lidelser i nyrer og  og mediastinum | Sjælden | Kromaturi |
| Generelle symptomer og  forstyrrelser  ved applikationssted | Sjælden | Tørst, træthed |

\* bivirkninger set i forbindelse med timolol.

Øvrige bivirkninger, der er set ved indtagelse af et af de aktive stoffer, og som potentielt kan forekomme ved anvendelse af Trevicopto Duo:

Travoprost

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **I henhold til MedDRA** |
| Immunsystemet | Sæsonbetinget allergi |
| Psykiske forstyrrelser | Angst, , insomni |
| Øjne | Uveitis, konjunktivale follikler, sekret fra øjet, periorbitalt ødem, kløende øjenlåg, ektropion, katarakt, iridocyclitis, herpes simplex i øjet, øjeninflammation, fotopsi, øjenlågseksem, halosyn, hypoæstesi i øjet,  forkammerpigmentering, mydriasis, hyperpigmentering af øjenvipper, fortykkelse af øjenvipper, defekt i synsfeltet |
| Øre og labyrint | Vertigo, tinnitus |
| Vaskulære sygdomme | Nedsat diastolisk blodtryk, forhøjet  systolisk blodtryk |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Forværret astma, allergisk rhinitis, epistaxis, respirationsbesvær, nasal kongestion, næsetørhed |
| Mave-tarm-kanalen | Reaktiveret ulcus pepticum, gastrointestinal lidelse, diarré, forstoppelse, mundtørhed,  abdominalsmerter, kvalme, opkastning |
| Hud og subkutane væv | Hudeksfoliation, abnorm hårstruktur,  allergisk dermatitis, ændringer i hårfarve,  madarose, pruritus, abnorm hårvækst, erytem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskuloskeletale smerter, artralgi |
| Nyrer og urinveje | Dysuri, urininkontinens |
| Almene symptomer og reaktioner på  administrationsstedet | Asteni |
| Undersøgelser | Forhøjet prostata-specifikt antigen |

Timolol

Ligesom andre topikalt administrerede oftalmologiske lægemidler absorberes timolol i det systemiske kredsløb. Det kan forårsage bivirkninger, som svarer til dem der er set ved systemiske betablokkere. Øvrige anførte bivirkninger inkluderer reaktioner, der er set inden for gruppen af oftalmologiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end efter systemisk administration. Til information om hvordan systemisk absorption reduceres, se pkt. 4.2.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **I henhold til MedDRA** |
| Immunsystemet | Systemiske allergiske reaktioner, herunder  angioødem, urticaria, lokat og generaliseret udslæt, pruritus, anafylaksi |
| Metabolisme og ernæring | Hypoglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Hallucinationer, insomni, mareridt, amnesi |
| Nervesystemet | Cerebral iskæmi, øget forekomst af tegn og  symptomer på myasthenia gravis |
| Øjne | Tegn og symptomer på okulær irritation (f.eks. brænden, svien, kløe, tåredannelse, rødme), choroidalløsning efter filtrationskirurgi (se pkt. 4.4), nedsat følsomhed i cornea, diplopi |
| Hjerte | Ødem, kongestivt hjerteinsufficiens,  AV-blok, hjertestop |
| Vaskulære sygdomme | Raynauds fænomen, kolde hænder og fødder |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, dyspepsi, diarré, mundtørhed,  abdominalsmerter, opkastning |
| Hud og subkutane væv | Psoriasiformt udslæt eller forværring af psoriasis |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi |
| Det reproduktive system og mammae | Seksuel dysfunktion, nedsat libido. |
| Almene symptomer og reaktioner på  administrationsstedet | Asteni |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedsfaglige personer anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

En topikal overdosis af Trevicopto Duo er usandsynlig og vil i givet fald sandsynligvis ikke være associeret med toksicitet.

Ved utilsigtet indtagelse er symptomerne på en overdosis af betablokker bradykardi, hypotension, bronkospasmer og hjerteinsufficiens.

Hvis overdosering med Trevicopto Duo optræder, skal behandlingen være symptomatisk og understøttende. Timolol dialyseres ikke umiddelbart.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologiske midler, Antiglaukom-præparater og miotika, betablokerende midler, timolol, kombinationer, ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Trevicopto Duo indeholder to aktive stoffer, travoprost og timololmaleat. Disse to komponenter sænker det intraokulære tryk ved komplementære virkningsmekanismer, og den kombinerede virkning medføreryderligere IOP-reduktion sammenlignet med et af indholdsstofferne alene.

Travoprost, en prostaglandin F2a -analog, er en meget selektiv fuld agonist, som har høj affinitet for prostaglandin-FP-receptoren og reducerer det intraokulære tryk ved at øge outflow af kammervæskevia trabekelværket og uveosklerale veje. Nedsættelse af det intraokulære tryk hos mennesker begynder ca. 2 timer efter administration, og den maksimale effekt opnås efter 12 timer. Signifikant sænkning af det intraokulære tryk kan opretholdes i perioder på over 24 timer med en enkelt dosis.

Timolol er en ikke-selektiv blokker, som ikke har nogen intrinsic sympatomimetisk, direkte myokardielt undertrykkende eller membranstabiliserende aktivitet. Tonografi- og fluorofotometri-undersøgelser hos mennesker tyder på, at dets dominerende virkning er relateret til reduceret dannelse af kammervæske og en let forøgelse af outflowet.

Sekundær farmakologi

Travopost øgede signifikant blodgennemstrømningen gennem synsnerven hos kaniner efter 7 dages topikal okulær indgivelse (1,4 mikrogram, en gang dagligt).

Farmakodynamisk virkning

Klinisk virkning

I et tolv-måneders kontrolleret klinisk studie, med patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension og en gennemsnitlig IOP ved baseline på 25 til 27 mmHg, var den gennemsnitlige IOP-sænkende virkning af kombinationen af travoprost og timolol doseret en gang dagligt om morgenen, 8 til 10 mmHg. Non-inferiority for kombinationen af travoprost og timolol sammenlignet med latanoprost 50 mikrogram/ml + timolol 5 mg/ml i den gennemsnitlige IOP-reduktion blev påvist på tværs af alle tidspunkter ved alle besøg.

I et tre-måneders. kontrolleret klinisk studiemed patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension og en gennemsnitlig IOP ved baseline på 27 til 30 mmHg, var den gennemsnitlige IOP-sænkende virkning af kombinationen af travoprost og timolol, doseret en gang dagligt om morgenen 9 til 12 mmHg, og den var op til 2 mmHg bedre end for travoprost 40 mikrogram/ml, doseret en gang dagligt om aftenen, og 2 til 3 mmHg bedre end resultatet for timolol 5 mg/ml doseret to gange dagligt. En statistisk overlegen reduktion i gennemsnits-IOP om morgenen (08.00, 24 timer efter sidste dosis af kombinationen af travoprost og timolol) sås sammenlignet med travoprost ved alle besøg gennem hele studiet.

I to tre-måneders kontrollerede kliniske studier med patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension og en gennemsnitlig IOP ved baseline på 23 til 26 mmHg, var den gennemsnitlige IOP-sænkende virkning af kombinationen af travoprost og timolol doseret en gang dagligt om morgenen, 7 til 9 mmHg.

Gennemsnitlige IOP-reduktioner var non-inferior, selv om de var numerisk lavere, end dem, der blev opnået ved samtidig behandling med travoprost 40 mikrogram/ml doseret en gang dagligt om aftenen og timolol 5 mg/ml doseret en gang dagligt om morgenen.

I et 6-ugers kontrolleret klinisk forsøg med patienter der har åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension og et gennemsnitligt IOP ved baseline på 24 til 26 mmHg, var den gennemsnitlige IOP-sænkende virkning af kombinationen af travoprost og timolol (polyquaternium-1-konserveret) doseret en gang dagligt om morgenen, 8 mmHg og ækvivalent med effekten af kombinationen af travoprost og timolol (benzalkoniumchlorid-konserveret).

Inklusionskriterierne var ens for studierne, undtagen inklusionskriterierne for IOP og responsen på tidligere IOP behandling. Den kliniske udvikling af Trevicopto Duo inkluderede både nye og eksisterende patienter. Utilstrækkelig respons på monoterapi var ikke et inklusionskriterium.

Eksisterende data tyder på, at aftendosering kan have sine fordele hvad gennemsnitlig IOP reduktion angår. Der skal tages hensyn til, hvad der er praktisk for patienten og dennes sandsynlige compliance ved anbefaling af morgen-hhv. aftendosering.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Travoprost og timolol absorberes gennem cornea . Travoprost er et prodrug, der undergår en hurtig esterhydrolyse i cornea til den aktive frie syre. Efter dosering af kombinationen med travoprost og timolol PQ hos raske forsøgspersoner (N=22) i 5 dage kunne den frie syre af travopost ikke kvantificeres i plasmaprøver fra hovedparten af forsøgspersonerne (94,4 %), og var generelt ikke sporbar 1 time efter doseringen. Hvis de kunne måles (≥ 0,01 ng/ml, analysegrænsen for kvantificering), lå koncentrationerne på mellem 0,01 og 0,03 ng/ml. Den gennemsnitlige steady-state for timolol Cmax var 1,34 ng/ml, og Tmax var ca. 0,69 timer efter en daglig dosering af kombinationen af travoprost og timolol..

Fordeling

Den frie syre af travoprost kan måles i kammervæsken i de første få timer hos dyr og i human plasma blot i den første time efter okulær indgivelse af kombinationen med travoprost og timolol. Timolol kan måles i kammervæsken efter okulær indgivelse af timolol og i plasma i op til 12 timer efter okulær indgivelse af kombinationen af travoprost og timolol.

Biotransformation

Metabolisme er den vigtigste eliminationsvej for både travoprost og den aktive frie syre. Den systemiske metabolisme er parallelle med dem for endogent prostaglandin F2a, som er karakteriseret ved reduktion af 13-14-dobbeltbindingen, oxidation af 15-hydroxyl og β-oxidativ spaltning af den øverste sidekæde.

Timolol metaboliseres ad to veje. Den ene vej giver en ethanolamin-sidekæde på thiadiazolringen, og den anden giver en ethanolisk sidekæde på morfolin-nitrogenet og en anden tilsvarende sidekæde med en karbonyl-gruppe ved siden af nitrogenet. Plasma t1/2 for timolol er 4 timer efter okulær indgivelse af kombinationen af travoprost og timolol.

Elimination

Travoprost fri syre og dets metabolitter udskilles hovedsageligt gennem nyrerne. Mindre end 2 % af en okulær dosis travoprost blev konstateret i urinen som fri syre. Timolol og dets metabolitter udskilles primært via nyrerne. Ca. 20 % af en dosis timolol udskilles uændret via urinen, og resten udskilles i urinen som metabolitter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Hos aber harindgivelse af kombinationen med travoprost og timolol to gange dagligt vist at medføre palpebrale fissurer og øget irispigmenteringen tilsvarende det, der observeredes ved okulær indgivelse af prostanoider.

På dyrkede humane corneaceller samt efter topikal okulær indgivelse på kaniner inducerede kombinationen af travoprost og timolol konserveret med polyquaternium-1, minimal okulær overfladetoksicitet sammenlignet med øjendråber, konserveret med benzalkoniumchlorid.

Travoprost

Topikal okulær indgivelse af travoprost til aber ved koncentrationer på op til 0,012 % i højre øje, to gange dagligt i et år, resulterede ikke i nogen systemisk toksicitet.

Reproduktions-toksicitetsstudier er blevet udført med travoprost på rotter, mus og kaniner ved systemisk indgivelse. Fund er relateret til FP receptoragonist-aktivitet i uterus med tidlig embryonal letalitet (fosterdød), post-implantation tab, føtal-toksicitet (fostertoksicitet). Hos drægtige rotter resulterede systemisk indgivelse af travoprost i doser på mere end 200 gange den kliniske dosis gennem organogenese-perioden i et forøget antal misdannelser. Lave niveauer af radioaktivitet blev målt i amnionvæske og føtalt væv fra drægtige rotter, som havde fået indgivet 3H-travoprost. Reproduktions-og udviklingsstudier har vist en potent effekt på føtalt tab med en høj frekvens hos rotter og mus (henholdsvis 180 pg/ml og 30 pg/ml plasma) ved eksponering 1,2 til 6 gange den kliniske eksponering (op til 25 pg/ml).

Timolol

Prækliniske data for timolol viste ingen speciel risiko for mennesker ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. Reproduktionstoksicitetsstudier med timolol viste forsinket føtal ossifikation hos rotter uden nogen bivirkninger på den postnatale udvikling (7.000 gange den kliniske dosis) og øgede føtale resorptioner hos kaniner (14.000 gange den kliniske dosis).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Propylenglycol (E1520)

Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret Mannitol (E421)

Natriumchlorid

Borsyre (E284)

Natriumhydroxid (E524) (til pH-justering)

Saltsyre (E507) (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første åbning af brevet: 30 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Efter første åbning af posen: Enkeltdosisbeholderne skal holdes i posen og anvendes inden for 30 dage.

Efter åbning af enkeltdosisbeholderen: Bruges straks, og enkeltdosisbeholderen bortskaffes efter brug.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Enkeltdosisbeholder (LDPE) fyldt med en opløsning på 0,2 ml.

Beholderen præsenteres i polyethylen/aluminium poser med 5 eller 10 enkeltbeholdere.

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 60 og 90 enkeltdosisbeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14th km National Road 1

145 64 Kifisia

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69485

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-