

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Travoprost + Timolol Genoptim, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 40 mikrogramów trawoprostu i 5 mg tymololu (w postaci maleinianu tymololu).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera 150 mikrogramów benzalkoniowego chlorku i 5 mg makroglicyrolu hydroksystearnianu 40, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór (krople do oczu).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny, praktycznie wolny od cząstek stałych.

pH: 5,5-7,0

Osmolalność: 252-308 mOsmol/kg

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Travoprost + Timolol Genoptim jest wskazany do obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *intraocular pressure*, IOP) u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których nie uzyskuje się wystarczającej odpowiedzi po stosowaniu miejscowych leków beta-adrenolitycznych lub analogów prostaglandyn (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Stosowanie u dorosłych, w tym w populacji pacjentów w podeszłym wieku

Zalecana dawka to jedna kropla produktu leczniczego Travoprost + Timolol Genoptim zakraplana raz na dobę, rano lub wieczorem, do worka spojówkowego chorego oka (oczu). Produkt leczniczy należy podawać każdego dnia o tej samej porze.

W przypadku pominięcia dawki leczenie należy kontynuować, podając następną planową dawkę. Nie podawać dawki większej niż jedna kropla do chorego oka (oczu) na dobę.

##### Szczególne populacje pacjentów

##### Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie prowadzono badań produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml,

krople do oczu, roztwór ani tymololu 5 mg/ml w postaci kropli do oczu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek.

Trawoprost badano u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego (klirens kreatyniny na dolnej granicy 14 ml/min). Nie było konieczne wprowadzanie żadnych zmian dawkowania u tych pacjentów.

Nie wydaje się prawdopodobne, aby u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek było konieczne dostosowanie dawkowania produktu leczniczego Travoprost + Timolol Genoptim (patrz punkt 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Podanie do oka.

Pacjent powinien odkręcić i zdjąć z butelki zakrętkę ochronną bezpośrednio przez użyciem produktu leczniczego. Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu w butelce, należy zwrócić uwagę, by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni.

Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejsza ogólnoustrojowe wchłanianie produktu leczniczego. Takie postępowanie może zmniejszyć ogólnoustrojowe działania niepożądane i zwiększyć działanie miejscowe produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden lek do oczu, to każdy z leków należy podawać z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy (patrz punkt 4.5).

W przypadku zamiany innego leku przeciwjaskrowego na Travoprost + Timolol Genoptim należy odstawić wcześniej stosowany lek przeciwjaskrowy, a stosowanie produktu leczniczego Travoprost + Timolol Genoptim rozpocząć następnego dnia.

Pacjentów należy informować o konieczności zdejmowania miękkich soczewek kontaktowych przed podaniem produktu leczniczego Travoprost + Timolol Genoptim i odczekania 15 minut po zakropleniu do ich ponownego założenia (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne leki beta-adrenolityczne.
- Reaktywne choroby dróg oddechowych, w tym astma oskrzelowa lub astma oskrzelowa w wywiadzie, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Bradykardia zatokowa, zespół chorej zatoki, w tym blok przedsionkowo-zatokowy drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowany stymulatorem pracy serca. Jawna niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.
- Ciężkie alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i zmiany zanikowe rogówki.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Działania ogólne

Podobnie jak inne produkty lecznicze podawane miejscowo do oczu trawoprost i tymolol są wchłaniane ogólnoustrojowo. Ze względu na zawartość tymololu, substancji czynnej o działaniu beta-adrenolitycznym, podczas stosowania produktu leczniczego mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych dotyczące układu sercowo-naczyniowego i płuc, a także inne działania niepożądane, które obserwuje się podczas stosowania produktów leczniczych zawierających beta-adrenolityki o działaniu ogólnym. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu leczniczego, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

##### Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz niedociśnieniem, leczenie lekami beta-adrenolitycznymi powinno być poddane szczególnie starannej ocenie wraz z rozważeniem zastosowania innych substancji czynnych. Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego powinni być obserwowani w kierunku objawów pogorszenia przebiegu tych chorób i wystąpienia działań niepożądanych.

Ze względu na ujemny wpływ na czas przewodnictwa, leki beta-adrenolityczne można podawać pacjentom z blokiem serca pierwszego stopnia wyłącznie z zachowaniem ostrożności.

##### Zaburzenia naczyniowe

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami i (lub) chorobami krążenia obwodowego (takimi jak ciężka postać choroby Raynauda lub zespół Raynauda) powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

##### Zaburzenia układu oddechowego

Po podaniu do oka niektórych leków beta-adrenolitycznych opisywano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgon spowodowany skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą.

Produkt leczniczy Travoprost + Timolol Genoptim powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z lekką lub umiarkowaną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i wyłącznie wtedy, gdy spodziewana korzyść przewyższa ryzyko.

##### Hipoglikemia, cukrzyca

Leki beta-adrenolityczne powinny być podawane z zachowaniem ostrożności u pacjentów predysponowanych do występowania samoistnej hipoglikemii lub u chorych na cukrzycę chwiejną, ponieważ leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

##### Oslabienie mięśni

Zgłaszano, że beta-adrenolityczne produkty lecznicze potęgowały osłabienie mięśni związane z pewnymi objawami miastenii (np. podwójne widzenie, opadanie powieki i uogólnione osłabienie).

##### Choroby rogówki

Leki beta-adrenolityczne podawane do oczu mogą wywoływać suchość oka. Pacjenci z chorobami rogówki powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

##### Odwartwienie naczyńki

Podczas podawania leków zmniejszających wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) opisywano przypadki odwartwienia naczyńki po zabiegu filtracyjnym.

##### Inne leki beta-adrenolityczne

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działania wynikające z ogólnoustrojowego

blokowania receptorów beta-adrenergicznych mogą ulegać nasileniu, gdy tymolol jest podawany pacjentom przyjmującym już ogólnie działające produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne. Odpowiedź na leczenie u tych pacjentów należy starannie obserwować. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch miejscowo podawanych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (patrz punkt 4.5).

#### Znieczulenie przed zabiegiem chirurgicznym

Leki beta-adrenolityczne podawane w postaci produktów podawanych do oczu mogą blokować działanie leków beta-agonistycznych działających ogólnie, np. adrenaliny. Pacjent powinien poinformować anestezjologa o stosowaniu tymololu.

#### Nadczynność tarczycy

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy.

#### Kontakt ze skórą

Prostaglandyny i analogi prostaglandyn są substancjami aktywnymi biologicznie, które mogą być wchłaniane przez skórę. Kobiety ciężarne lub próbujące zajść w ciążę powinny zachowywać odpowiednie środki ostrożności, aby uniknąć bezpośredniego narażenia na zawartość butelki. W przypadku kontaktu skóry ze znaczną częścią zawartości butelki, co wydaje się być mało prawdopodobne, należy niezwłocznie starannie zmyć powierzchnię narażoną na działanie produktu leczniczego.

#### Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania produktów leczniczych blokujących receptory beta-adrenergiczne pacjenci z atopią w wywiadzie lub ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi na różnorodne alergenów w wywiadzie mogą silniej reagować na powtarzaną ekspozycję na alergen i nie reagować na zwykle stosowane dawki adrenaliny podawanej w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

#### Jednocześnie stosowane leki

Tymolol może wchodzić w interakcje z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch miejscowo podawanych produktów leczniczych zawierających prostaglandyny.

#### Działania na narząd wzroku

Trawoprost może powodować stopniową zmianę koloru oka poprzez zwiększanie liczby melanosomów (ziarnistości barwnikowych) w melanocytach. Przed rozpoczęciem leczenia pacjent musi być poinformowany o możliwości pojawienia się trwałej zmiany koloru oka. Jednostronne leczenie może spowodować stałą różnobarwność oczu. Obecnie nie są znane odległe efekty wpływu tego zjawiska na melanocyty i jego następstwa. Zmiany w zabarwieniu tęczówki postępują powoli i mogą pozostawać niezauważone w ciągu miesięcy i lat. Zmiany zabarwienia oczu obserwowano głównie u pacjentów o mieszanym kolorze tęczówek, tj. niebiesko-brązowym, szaro-brązowym, żółto-brązowym i zielono-brązowym, obserwowano je także u pacjentów z oczami koloru brązowego. W typowym obrazie przebarwienia brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozchodzi się koncentrycznie w kierunku obwodowym, ale cała tęczówka lub jej fragmenty mogą być silniej zabarwione na brązowo. Po przerwaniu leczenia nie obserwowano dalszego zwiększania zawartości brązowego barwnika w tęczówce.

W kontrolowanych badaniach klinicznych opisywano przyciemnienie skóry wokół gałek ocznych i (lub) na powiekach występujące w związku ze stosowaniem trawoprostu.

Podczas stosowania analogów prostaglandyn obserwowano zmiany w obrębie gałek ocznych i powiek, w tym pogłębienie bruzdy powieki.

Trawoprost może powodować stopniową zmianę wyglądu rzęs leczonego oka lub oczu. Zmiany te, obserwowane u około połowy pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, obejmują:

zwiększenie długości, grubości, zabarwienia i (lub) liczby rzęs. Mechanizm powstawania zmian dotyczących rzęs oraz ich odległe następstwa są obecnie nieznane.

W badaniach prowadzonych na małpach wykazano, że trawoprost powodował niewielkie powiększenie szpary powiekowej. Działania takiego nie obserwowano jednak w trakcie badań klinicznych i uważa się je za specyficzne dla danego gatunku zwierząt.

Brak jest doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór u chorych ze stanem zapalnym oczu, jak również w przypadkach jaskry neowaskularnej, jaskry z zamkniętym kątem przesączania, jaskry z wąskim kątem przesączania oraz jaskry wrodzonej, zaś tylko ograniczone doświadczenia zebrano u pacjentów ze schorzeniami oczu spowodowanymi chorobami tarczycy, chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania, u pacjentów z bezsoczewkowością rzekomą oraz w jaskrze barwnikowej lub jaskrze w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji.

Podczas leczenia analogami prostaglandyny F<sub>2α</sub> opisywano obrzęk płamki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Travoprost + Timolol Genoptim u pacjentów z bezsoczewkowością, bezsoczewkowością rzekomą z rozdarciem tylnej części torebki soczewki lub zaimplantowaną soczewką przedniokomorową, a także u chorych ze znanymi czynnikami ryzyka powstania torbielowatego obrzęku płamki.

Travoprost + Timolol Genoptim należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zapalenia tęczówki i (lub) błony naczyniowej oka oraz u pacjentów z aktywnym procesem zapalnym wewnątrz oka.

#### Substancje pomocnicze

Travoprost + Timolol Genoptim zawiera chlorek benzalkoniowy, który jest znany z odbarwiania miękkich soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Travoprost + Timolol Genoptim z miękkimi soczewkami kontaktowymi.

Pacjentów należy informować o konieczności zdejmowania miękkich soczewek kontaktowych przed podaniem produktu leczniczego Travoprost + Timolol Genoptim i odczekania 15 minut po zakropleniu do momentu ich ponownego założenia (patrz punkt 4.2).

Zgłaszano, że chlorek benzalkoniowy powoduje podrażnienie oczu, objawy suchości oczu i może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z suchym okiem oraz u pacjentów, u których może dojść do pogorszenia rogówki. Pacjenci powinni być monitorowani w przypadku długotrwałego stosowania.

Travoprost + Timolol Genoptim zawiera makrogoglicerolu hydroksystearynian 40, który może wywoływać reakcje skórne.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji trawoprostu lub tymololu.

Możliwe jest występowanie działania addycyjnego, objawiającego się niedociśnieniem i (lub) znaczną bradykardią, gdy roztwory leków beta-adrenolitycznych w postaci kropli do oczu podawane są jednocześnie z doustnymi antagonistami kanału wapniowego, produktami leczniczymi blokującymi receptory beta-adrenergiczne, lekami przeciwartmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naporstnicy, parasympatykomimetykami, guanetydyną.

Podczas przyjmowania leków blokujących receptory beta-adrenergiczne może wystąpić nasiloną reakcją nadciśnieniową po nagłym odstawieniu klonidyny.

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, fluoksetyny, paroksetyny)

z tymololem opisywano nasilenie ogólnoustrojowej blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. zmniejszenie częstości akcji serca, depresję).

Sporadycznie opisywano rozszerzenie źrenic w wyniku jednoczesnego stosowania leków beta-adrenolitycznych podawanych do oka i adrenaliny (epinefryny).

Produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Travoprost + Timolol Genoptim nie może być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują one odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 5.3).

##### Ciąża

Trawoprost wywiera szkodliwe działanie farmakologiczne na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodu/norodka.

Brak jest danych lub są tylko ograniczone dane na temat stosowania produktu leczniczego travoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór lub jego poszczególnych substancji czynnych u kobiet w ciąży. Tymolol nie powinien być stosowany w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących doustnego podawania leków beta-adrenolitycznych nie ujawniły wywoływania wad wrodzonych, ale wykazały ryzyko wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu. Ponadto u noworodków, których matki otrzymywały leki beta-adrenolityczne do czasu porodu, obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, niedociśnienie, zatrzymanie oddechu i hipoglikemię). Jeśli produkt leczniczy Travoprost + Timolol Genoptim jest podawany do momentu porodu, noworodek powinien być starannie monitorowany w ciągu pierwszych dni życia.

Produktu leczniczego Travoprost + Timolol Genoptim nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu leczniczego, należy postępować zgodnie z zaleceniami wymienionymi w punkcie 4.2.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy travoprost podawany w postaci kropli do oczu przenika do mleka ludzkiego. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały przenikanie travoprostu i jego metabolitów do mleka. Tymolol przenika do mleka, co grozi wystąpieniem ciężkich reakcji niepożądanych u niemowlęcia karmionego piersią. Jednak podczas stosowania w dawkach terapeutycznych tymololu w postaci kropli do oczu nie jest prawdopodobne uzyskanie w mleku poziomów wystarczających, aby wywołać objawy zablokowania receptorów beta-adrenergicznych u noworodka. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu leczniczego, należy postępować zgodnie z zaleceniami wymienionymi w punkcie 4.2.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Travoprost + Timolol Genoptim u kobiet karmiących piersią.

##### Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu travoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór na płodność u ludzi. Badania prowadzone na zwierzętach nie ujawniły żadnego wpływu travoprostu na płodność w dawkach do 75 razy większych od maksymalnych dawek

podawanych do oka u ludzi, mając na uwadze, że na tym poziomie dawkowania nie stwierdzono istotnego wpływu tymololu.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Travoprost + Timolol Genoptim wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podobnie jak po podaniu innych kropli do oczu, może wystąpić przejściowe niewyraźne widzenie lub mogą wystąpić inne zaburzenia widzenia. Jeżeli po zakropieniu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługi maszyny musi poczekać do momentu powrotu ostrości widzenia.

Produkt Travoprost + Timolol Genoptim może powodować również halucynacje, zawroty głowy, nerwowość i (lub) zmęczenie (patrz punkt 4.8), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli wystąpią takie objawy.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych obejmujących 2170 pacjentów leczonych produktem travoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem było przekrwienie oka (12,0%).

##### Tabelaryczne podsumowanie reakcji niepożądanych

Poniżej w tabeli wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Pogrupowano je według klasyfikacji układów i narządów oraz zaklasyfikowano według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane umieszczone w obrębie każdej kategorii określającej częstość ich występowania wymieniono w kolejności od najcięższych do najłagodniejszych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Rzadko Częstość nieznana	nerwowość halucynacje*, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często Częstość nieznana	zawroty głowy, ból głowy epizody mózgowo-naczyniowe, omdlenia, parestezje

Zaburzenia oka	Bardzo często	przekrwienie oka
	Często	punkcikowate zapalenie rogówki, ból oka, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, suchość oka, świąd oka, dyskomfort w oku, podrażnienie oka
	Niezbyt często	zapalenie rogówki, zapalenie tęczówki, zapalenie spojówek, zapalenie komory przedniej oka, zapalenie brzegów powiek, światłowstręt, zmniejszenie ostrości widzenia, niedomoga widzenia (astenopia), obrzęk oka, zwiększone łzawienie, zaczerwienienie powiek, nadmierny wzrost rzęs, alergia oka, obrzęk spojówek, obrzęk powieki
	Rzadko	erozja rogówki, zapalenie gruczołów tarczkowych, krwawienie ze spojówek, strupki na brzegach powiek, trichiaza (podwinięcie rzęs), dwurzędność rzęs
	Częstość nieznana	obrzęk płamki, opadanie powieki, pogłębienie błony powieki, przebarwienie tęczówki, choroba rogówki
Zaburzenia serca	Niezbyt często	bradykardia
	Rzadko	zaburzenia rytmu serca, nieregularna częstość akcji serca
	Częstość nieznana	niewydolność serca, tachykardia, ból w klatce piersiowej, kołatania serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
	Częstość nieznana	obrzęki obwodowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	duszność, wyciek wydzieliny z nosa
	Rzadko	utrata głosu, skurcz oskrzeli, kaszel, podrażnienie gardła, ból części ustnej gardła, uczucie dyskomfortu w nosie
	Częstość nieznana	astma
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana	zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	kontaktowe zapalenie skóry, nadmierne owłosienie, nadmierne zabarwienie skóry (wokół oczu)
	Rzadko	pokrzywka, przebarwienie skóry, łysienie,
	Częstość nieznana	wysypka



Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	chromaturia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	wzmoczone pragnienie, zmęczenie

\* działania niepożądane obserwowane podczas stosowania tymololu

Dodatkowe działania niepożądane obserwowane podczas stosowania jednej z substancji czynnych, które potencjalnie mogą wystąpić w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Travoprost + Timolol Genoptim:

#### Trawoprost

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia układu immunologicznego	sezonowa alergia
Zaburzenia psychiczne	niepokój, bezsenność
Zaburzenia oka	zapalenie błony naczyniowej oka, brodawki spojówek, wyciek z oczu, obrzęk okołoczołowy, świąd powiek, ektropium, zaćma, zapalenie tęczęwki, opryszczka oczna, zapalenie oka, fotopsja, powieki wypryskowe, widzenie halo, niedoczulica oka, pigmentacja przedniej komory, rozszerzenie źrenic, przebarwienie rzęs, pogrubienie rzęs, wada pola widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy, szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe	obniżono rozkurczowe ciśnienie krwi, skurczowe ciśnienie krwi wzrosło
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	nasilenie astmy, alergiczny nieżyt nosa, uczucie duszności, zaburzenia oddechowe, przekrwienie błony śluzowej nosa, suchość nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	wrzód trawienny reaktywowany, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka, zaparcie, suchość w jamie ustnej, bóle brzucha, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	złuszczenie skóry, zaburzenia struktury włosów, alergiczne zapalenie skóry, zmiany koloru włosów, madaroza, świąd, zaburzenia wzrostu włosów, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśniowo-szkieletowy, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	dysuria, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia
Badania	wzrost swoistego antygeny sterczowego

#### Tymolol

Podobnie jak inne leki podawane miejscowo do oka, tymolol jest wchłaniany do krążenia ogólnego. Może to powodować podobne działania niepożądane jak obserwowane w przypadku leków beta-adrenolitycznych działających ogólnie. Dodatkowe, wymienione działania niepożądane obejmują

reakcje obserwowane dla całej klasy leków beta-adrenolitycznych podawanych do oka. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu leczniczego, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia układu immunologicznego	ogólnoustrojowe reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę, miejscową lub uogólnioną wysypkę, świąd, anafilaksję
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	halucynacje, bezsenność, koszmary senne, utrata pamięci
Zaburzenia układu nerwowego	niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych nużliwości mięśni (miastenii)
Zaburzenia oka	objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. pieczenie, kłucie, świąd, łzawienie, zaczerwienienie), odwarstwienie naczyńówki po zabiegu filtracji (patrz punkt 4.4), zmniejszenie wrażliwości rogówki, podwójne widzenie
Zaburzenia serca	obrzęki, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyń	objaw Raynauda, ziębnięcie dłoni i stóp
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, niestrawność, biegunka, suchość w ustach, bóle w nadbrzuszu, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka przypominająca łuszczycę lub zaostrzenie łuszczycy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia czynności płciowych, zmniejszone libido
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie wydaje się, aby możliwe było miejscowe przedawkowanie produktu leczniczego Travoprost + Timolol Genoptim ani wystąpienie objawów toksycznych związanych z takim przedawkowaniem.

W razie przypadkowego przedawkowania objawy przedawkowania wynikające z ogólnoustrojowej blokady receptorów beta-adrenergicznych mogą obejmować: bradykardię, niedociśnienie, skurcz oskrzeli i niewydolność serca.

W razie przedawkowania produktu leczniczego Travoprost + Timolol Genoptim leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Tymolol nie poddaje się łatwo dializie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki okulistyczne; preparaty przeciwjaskrowe i miotyki  
Kod ATC: S01ED51

#### Mechanizm działania

Produkt leczniczy Travoprost + Timolol Genoptim zawiera dwie substancje czynne: trawoprost i tymolol (w postaci maleinianu tymololu). Te dwie substancje czynne zmniejszają ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez uzupełniające się mechanizmy działania, dzięki czemu połączone efekty działania obu leków powodują dodatkowe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z leczeniem każdym z nich stosowanym osobno.

Trawoprost, analog prostaglandyny  $F_{2\alpha}$ , jest pełnym agonistą o dużej wybiórczości i powinowactwie do receptora prostaglandynowego FP. Zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej przez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania oka i szlakiem naczyniówkowo-twardówkowym. U człowieka obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego rozpoczyna się po około 2 godzinach od zakropienia, a najsilniejsze działanie występuje po 12 godzinach. Znaczące obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego może utrzymywać się przez okres ponad 24 godzin od podania pojedynczej dawki.

Tymolol jest nieselektywnym lekiem blokującym receptory adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego na serce i działania stabilizującego błony komórkowe. Badania tonograficzne i fluorofotometryczne prowadzone u ludzi wskazują, że główne działanie tymololu jest związane ze zmniejszeniem wytwarzania cieczy wodnistej oraz niewielkim zwiększeniem jej odpływu.

#### Wtórne właściwości farmakologiczne

Trawoprost znacząco zwiększał przepływ krwi przez głowę nerwu wzrokowego u królików po 7 dniach miejscowego podawania do oka (1,4 mikrograma, raz na dobę).

#### Działania farmakodynamiczne

##### *Efekty kliniczne*

W dwunastomiesięcznym, kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły 25 do 27 mm Hg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór raz na dobę, rano, wynosiło 8 do 10 mm Hg. Spośród wszystkich punktów czasowych zebranych ze wszystkich wizyt lekarskich wykazano nie mniejszą skuteczność działania (*non-inferiority*) produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór niż skuteczność działania produktu latanoprost 50 mikrogramów/ml + tymololem 5 mg/ml w zakresie średniego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

W trzymiesięcznym, kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły 27 do 30 mm Hg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór raz na dobę, rano, wynosiło 9 do 12 mm Hg i było o 2 mm Hg większe niż po stosowaniu trawoprostu 40 mikrogramów/ml raz na dobę, wieczorem, oraz o 2 do 3 mm Hg większe niż po stosowaniu tymololu 5 mg/ml dwa razy na dobę. Na podstawie wszystkich wizyt lekarskich obejmujących badanie

zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie porannego średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego (o godzinie 8 rano, po upływie 24 godzin od podania ostatniej dawki produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór) w porównaniu z trawoprostem.

W dwóch trzymiesięcznych, kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły 23 do 26 mm Hg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór raz na dobę, rano, wynosiło 7 do 9 mm Hg. Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego było nie niższe, choć liczbowo mniejsze, niż uzyskiwane podczas jednoczesnego leczenia trawoprostem 40 mikrogramów/ml podawanym raz na dobę, wieczorem i tymololem 5 mg/ml podawanym raz na dobę, rano.

W sześciotygodniowym, kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły 24 do 26 mm Hg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór, konserwowanego polyquaternium-1 raz na dobę, rano, wynosiło 8 mm Hg i było równoważne efektowi uzyskiwanemu po stosowaniu produktu trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór, konserwowanego chlorkiem benzalkoniowym.

Kryteria włączenia były wspólne dla wszystkich badań z wyjątkiem kryteriów włączenia dotyczących wartości wyjściowych ciśnienia wewnątrzgałkowego i odpowiedzi na wcześniejsze leczenie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe. Program klinicznych badań rozwojowych produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór obejmował zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów leczonych. Niewystarczająca odpowiedź na monoterapię nie stanowiła kryterium włączenia.

Dostępne dane sugerują, że podawanie produktu leczniczego wieczorem może mieć pewną przewagę z punktu widzenia średniego obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego. Zalecając sposób dawkowania należy uwzględnić wygodę pacjenta i prawdopodobieństwo zachowywania przez niego zaleconego schematu stosowania leku: rano bądź wieczorem.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Trawoprost i tymolol wchłaniają się przez rogówkę. Trawoprost jest prolekiem, który w rogówce ulega szybkiej hydrolizie estrowej do aktywnego wolnego kwasu. Podczas podawania produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór (konserwowanego polyquaternium-1) zdrowym ochotnikom (N = 22) przez 5 dni trawoprost w formie wolnego kwasu był nieoznaczalny w próbkach osocza większości (94,4%) ochotników i nieoznaczalny w żadnej z próbek pobieranych po upływie godziny od podania. W przypadkach, w których stężenia trawoprostu były oznaczalne (limit oznaczalności  $\geq 0,01$  ng/ml), ich wartości wynosiły od 0,01 do 0,03 ng/ml. Podczas podawania produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór raz na dobę średnia wartość  $C_{max}$  tymololu w stanie stacjonarnym wynosiła 1,34 ng/ml, a wartość  $T_{max}$  wynosiła około 0,69 godziny.

### Dystrybucja

U zwierząt, trawoprost w formie wolnego kwasu można oznaczyć w cieczy wodnistej w ciągu kilku pierwszych godzin od podania do oka produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór, a u ludzi w osoczu tylko w ciągu pierwszej godziny po podaniu. Tymolol można oznaczyć u ludzi w cieczy wodnistej po podaniu tymololu do worka spojówkowego i w osoczu w ciągu 12 godzin od podania do worka spojówkowego produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór.

### Metabolizm

Metabolizm jest główną drogą eliminacji zarówno trawoprostu, jak i jego wolnego kwasu. Układowe szlaki metaboliczne trawoprostu są takie same jak szlaki metaboliczne endogennej prostaglandyny F<sub>2α</sub>, charakteryzujące się redukcją wiązań podwójnych w pozycji 13-14, utlenianiem grup 15-hydroksylowych i beta-oksydacyjnym odszczepianiem górnego łańcucha bocznego.

Tymolol jest metabolizowany dwiema drogami. Pierwsza prowadzi do powstania etanolaminowego łańcucha bocznego w pierścieniu tiadiazolowym, a druga do wytworzenia etanolowego łańcucha bocznego przy atomie azotu pierścienia morfolinowego oraz drugiego podobnego łańcucha bocznego z grupą karbonylową, sąsiadującego z atomem azotu. Wartość t<sub>1/2</sub> tymololu w osoczu po podaniu do worka spojówkowego produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór wynosi 4 godziny.

### Eliminacja

Trawoprost w formie wolnego kwasu oraz jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. Mniej niż 2% dawki trawoprostu podanej do worka spojówkowego jest wydalane z moczem w formie wolnego kwasu. Tymolol i jego metabolity wydalane są głównie przez nerki. Około 20% dawki tymololu jest wydalane z moczem w formie niezmienionej, a pozostała część w formie metabolitów.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

U małp wykazano, że podawanie produktu leczniczego trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór dwa razy na dobę powodowało zwiększenie szpary powiekowej i zwiększenie pigmentacji tęczówki podobne do obserwowanego podczas podawania prostanoidów do oka.

W badaniach prowadzonych na hodowlach ludzkich komórek rogówki oraz na królikach po podaniu miejscowym do oka produkt leczniczy trawoprost + tymolol, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór konserwowany polyquaternium-1 wywoływał minimalne działanie toksyczne na powierzchni oka w porównaniu z kroplami do oczu konserwowanymi chlorkiem benzalkoniowym.

### Trawoprost

Miejscowe podawanie małpom do prawego worka spojówkowego trawoprostu w stężeniu do 0,012%, dwa razy na dobę przez rok nie powodowało żadnych ogólnych działań toksycznych.

Badania toksycznego wpływu trawoprostu na rozrodczość prowadzono na szczurach, myszach i królikach z zastosowaniem ogólnej drogi podawania. Obserwowane zmiany wiązały się z agonistycznym oddziaływaniem na receptor FP macicy i objawiały się wczesną śmiertelnością płodów, poimplantacyjną utratą płodów, działaniami toksycznymi na płód. Podawanie ogólne trawoprostu w okresie organogenezy ciężarnym samicom szczurów w dawkach ponad 200 razy większych od dawek klinicznych powodowało zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych. U ciężarnych samic szczurów otrzymujących <sup>3</sup>H-trawoprost niewielki poziom radioaktywności oznaczano w płynie owodniowym i w tkankach płodu. Badania wpływu na rozrodczość i rozwój wykazały silny wpływ trawoprostu na utratę płodów, którą obserwowano z dużą częstością u szczurów i myszy (odpowiednio przy stężeniach w osoczu 180 pg/ml i 30 pg/ml) przy ekspozycji od 1,2 do 6 razy większej od narażenia klinicznego (do 25 pg/ml).

### Tymolol

Dane uzyskane w badaniach nieklinicznych obejmujących konwencjonalne badania farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi związanego ze stosowaniem tymololu. Badania toksyczności reprodukcyjnej tymololu wykazały opóźnienie kostnienia u płodów szczurów przy braku niekorzystnego wpływu na rozwój pourodzeniowy (po stosowaniu dawek 7000 razy przekraczających dawkę kliniczną) i zwiększenie resorpcji płodów u królików (po stosowaniu dawek

14 000 razy przekraczających dawkę kliniczną).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Benzalkoniowy chlorek, roztwór  
Makrogolglicerolu hydroksystearynian 40  
Trometamol  
Disodu edetynian  
Kwas borowy  
Mannitol  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 4 tygodnie

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać butelkę w saszetce w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu: brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z PP o pojemności 5 ml z kroplomierzem z LDPE i wieczkiem z HDPE/LDPE lub HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, umieszczona w saszetce. Butelka zawiera 2,5 ml roztworu.  
Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Wielkości opakowań: 1 lub 3 butelki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Synoptis Pharma Sp. z o.o.  
ul. Krakowiaków 65  
02-255 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

24337

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20 października 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01.03.2023