

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Travoprost STADA 40 mikrog/ml silmätipat, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 40 mikrogrammaa travoprostia.  
Vaikuttavaa ainetta/tippa keskimäärin 0,97–1,4 µg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: bentsalkoniumkloridi 150 mikrog/ml,  
makrogoliglyseroliyhdyksistä 40 5 mg/ml (ks. kohta 4.4.).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos

Kirkas, väritön liuos.

pH: 5,5-7,0

Osmolaliteetti: 266-294 mOsm/kg

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänsisäisen paineen alentaminen potilailla, joilla on okulaarinen hypertensio tai avokulmaglaukooma. (ks. kohta 5.1).

Kohonneen silmänsisäisen paineen alentaminen vähintään 2 kuukauden ikäisillä alle 18-vuotiailla lapsipotilailla, joilla on okulaarinen hypertensio tai lasten glaukooma (ks. kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

*Aikuiset, iäkkäät potilaat mukaan lukien*

Annostus on yksi tippa Travoprost Stada -silmatippoja sairaan silmän (silmien) sidekalvopussiin kerran päivässä. Paras vaikutus saavutetaan, kun annos otetaan illalla.

Nasolakrimaalista okklusiota tai silmäluomen kevyttä sulkemista tiputuksen jälkeen suositellaan. Tämä saattaa alentaa silmän kautta annosteltavan lääkityksen systeemistä imeytymistä ja vähentää systeemisiä haittavaikutuksia.

Jos käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti annettavaa silmä lääkettä, eri lääkkeiden antamisen välillä tulee pitää vähintään 5 minuutin tauko (ks. kohta 4.5).

Jos annos unohdetaan ottaa, hoitoa tulee jatkaa ottamalla seuraava annos suunnitelman mukaisesti. Annos ei saa olla suurempi kuin yksi tippa hoidettavaa silmää kohti vuorokaudessa.

Kun toisesta paikallisesti käytettävästä glaukoomalääkevalmisteesta siirrytään Travoprost Stada -silmätippoihin, toinen lääkevalmiste lopetetaan ja Travoprost Stada -silmätippojen käyttö aloitetaan seuraavana päivänä.

#### *Maksan ja munuaisten vajaatoiminta*

Travoprostin käyttöä on tutkittu lievän, kohtalaisen ja vaikean maksan vajaatoiminnan aikana sekä lievän, kohtalaisen ja vaikean munuaisten vajaatoiminnan aikana (pienin kreatiniinipuhdistuma-arvo 14 ml/min). Annoksen säätäminen ei ole tarpeen näitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Travoprostia voidaan käyttää vähintään 2 kuukauden ikäisille alle 18-vuotiaille samoina annoksina kuin aikuisille. Tietoja valmisteen käytöstä vähintään 2 kuukauden ikäisille alle 3-vuotiaille (9 potilasta) on vain vähän (ks. kohta 5.1).

Travoprostin turvallisuutta ja tehoa alle 2 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Silmään.

Jos potilas käyttää piilolinsejä, katso lisätietoja kohdasta 4.4.

Potilaan on poistettava suojapussi vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa. Jotta vältettäisiin tiputuskärjen ja liuksen saastuminen, on varottava huolellisesti koskettamasta silmäluomia, ympäröiviä alueita tai muita pintoja tiputinpullon tiputuskärjellä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

#### Silmän värin muutos

Travoprosti saattavat vähitellen muuttaa silmien väriä lisäämällä pigmenttijyvästen eli melanosomien määrää melanosyyteissä. Mahdollisesti pysyvästä silmien värin muutoksesta on kerrottava potilaalle 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 kehittyi 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 mustuaista 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.

#### Silmänympäryksen ja silmäluomen muutokset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa travoprostin käytön yhteydessä on raportoitu periorbitaalisen ja/tai silmäluomien ihon tummumista 0,4 %:lla potilaista. Prostaglandiini-analogien käytön yhteydessä on havaittu myös silmän ympäryksen ja silmäluomen muutoksia, mm. silmäluomen uurteen syventymistä.

Travoprosti voi vähitellen aiheuttaa muutoksia hoidetun silmän (silmiä) silmäripsissä; kliinisissä tutkimuksissa näitä muutoksia havaittiin noin puolella potilaista ja niihin kuuluivat: ripsien piteneminen, paksuneminen, tummuminen ja/tai tuuheneminen. Silmäripsien muutosten mekanisme 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.

Travoprostin käytöstä ei ole kokemuksia silmien tulehdustiloissa eikä neovaskulaarisessa, sulkukulma-, ahdaskulma- eikä synnyntäisessä glaukoomassa, ja kokemukset sen käytöstä kilpirauhassairauteen liittyvässä silmätaudissa, pseudofakiapotilaiden avokulmaglaukooman ja pigmentaarisen pseudoeksfoliativisen glaukooman hoidossa ovat vähäisiä. Travoprostia on käytettävä varoen potilaille, joilla on aktiivinen silmänsisäinen tulehdus.

#### Afaakkiset potilaat

Makulan turvotusta on esiintynyt prostaglandiini F<sub>2α</sub>-analogeilla annetun hoidon yhteydessä. Varovaisuutta suositellaan käytettäessä travoprostia afakiapotilailla, pseudofakiapotilailla, joilla on posteriorisen mykiönkotelon (capsula lentis) repeämä tai etukammioolinssi, tai potilailla, joilla on tunnettuja kystoidin makulaedeeman riskitekijöitä.

#### Iritti/uveiitti

Travoprostia on käytettävä varoen potilaille, joilla on tunnettu alttius iritiin/uveiitin riskitekijöille.

#### Ihokosketus

Ihokontaktia travoprostin kanssa tulee välttää, koska travoprostin imeytymistä ihon läpi on todettu kaneilla.

Silmävalmisteissa säilytysaineena usein käytettävän bentsalkoniumkloridin on todettu aiheuttavan pistekeratopatiaa ja/tai toksista haavaista keratopatiaa. Koska Travoprost Stada sisältää bentsalkoniumkloridia, huolellinen seuranta on tarpeen, jos valmistetta käytetään usein tai pitkään.

Prostaglandiini ja prostaglandiinianalogit ovat biologisesti aktiivisia materiaaleja, jotka voivat imeytyä ihon läpi. Raskaana olevien tai raskautta yrittävien naisten tulee ryhtyä asianmukaisiin varotoimiin välttääkseen suoraa altistumista tiputinpullon sisällölle. Jos tiputinpullon sisältöä joutuu vahingossa iholle, kyseinen kohta tulee puhdistaa välittömästi.

#### Piilolinssit

Travoprost Stada sisältää bentsalkoniumkloridia, joka voi aiheuttaa silmä-ärsytystä ja jonka tiedetään aiheuttavan pehmeiden piilolinssien värjäytymistä. Kosketusta pehmeiden piilolinssien kanssa pitää välttää.

Potilaita pitää neuvoa ottamaan piilolinssit silmistä ennen aineen käyttämistä ja odottamaan 15 minuuttia, ennen piilolinssien uudelleen asettamista silmiin.

#### Apuaineet

Travoprost Stada sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaatti 40:tä, joka voi aiheuttaa ihoärsytystä.

#### Pediatriset potilaat

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot vähintään 2 kuukauden ikäisten alle 3-vuotiaiden ikäryhmässä (9 potilasta) ovat vähäiset (ks. kohta 5.1).

Tietoja alle 2 kuukauden ikäisistä lapsista ei ole.

Iältään alle 3-vuotiaiden, pääasiassa primaaria synnyntäistä glaukoomaa sairastavien lasten ensisijainen hoito on edelleen leikkaus (esim. trabekulotomia/goniotomia).

Valmisteen pitkäaikaisen käytön turvallisuutta lapsille ei ole vielä osoitettu.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy

Travoprostia ei tule käyttää hedelmällisessä iässä olevilla naisilla ellei riittävästä ehkäisystä ole huolehdittu (ks. kohta 5.3).

## Raskaus

Travoprostilla on haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiöön/vastasyntyneeseen lapseen. Travoprostia ei pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole aivan välttämätöntä.

## Imetys

Ei tiedetä, erittykö travoprosti silmätiposta ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on todettu travoprostin ja sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon. Travoprostin käyttöä ei suositella imettäville äideille.

## Hedelmällisyys

Tietoja travoprostin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole. Eläinkokeissa travoprostilla ei ole havaittu olevan vaikutusta hedelmällisyyteen yli 250 kertaa suuremmilla annoksilla kuin ihmiselle silmään annettavaksi suositellut enimmäisannokset.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Travoprostilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Kuten muitakin silmälääkkeitä käytettäessä, tilapäinen näön hämärtyminen tai muut näköaistin häiriöt voivat heikentää potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita. Jos näkö hämärtyy tippojen tiputtamisen jälkeen, potilas ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita ennen kuin näkö on kirkastunut.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Travoprostin kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat silmän verekkyyden ja värikalvon hyperpigmentaatio joita esiintyi vastaavasti noin 20 ja 6 prosentilla potilaista.

### Haittavaikutusten yhteenveto

Seuraavien haittavaikutusten ilmaantuvuus on luokiteltu haittavaikutusten yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $> 1/100, < 1/10$ ), melko harvinainen ( $> 1/1\,000, \leq 1/100$ ), harvinainen ( $> 1/10\,000, \leq 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $\leq 1/10\,000$ ) tai tuntematon (saatavissa olevat tiedot eivät riitä esiintymistiheyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutustiedot kerättiin kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen saaduista tiedoista travoprostin osalta.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys, kausiluonteinen allergia
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon	Masennus, ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky
	Harvinainen	Huimaus, näkökentän häiriöt, makuhäiriö
Silmät	Hyvin yleinen	Okulaarinen hyperemia,
	Yleinen	Värikalvon hyperpigmentaatio, silmäkipu, epä mukava tunne silmissä, kuivat silmät, silmän kutina, silmän ärsytys.

	Melko harvinainen	Sarveiskalvon kuluminen, uveiitti, iriitti, etukammion tulehdus, keratiitti, pistekeratiitti, valonarkuus, silmän vuotaminen, luomitulehdus, silmäluomen punoitus, periorbitaalinen turvotus, silmäluomen kutina, heikentynyt näöntarkkuus, näön sumentuminen, lisääntynyt kyynelvuoto, sidekalvotulehdus, ektropium, kaihi, silmäluomen reunan karstoittuminen, silmäripsien kasvu
	Harvinainen	Iridosykliitti, herpes simplex silmässä, silmätulehdus, fotopsia, silmäluomien ihottuma, sidekalvon turvotus, valorenkaiden näkeminen, sidekalvon follikkelit, silmän alentunut tuntoaistimus, trikiaasi, Meibomin rauhasen tulehdus, etukammion pigmentaatio, mydriaasi, astenopia, silmäripsien hyperpigmentaatio, silmäripsien paksuuntuminen
	Tuntematon	Makulan turvotus, luomivaon syventyminen
Korva ja sisäkorva	Tuntematon	Huimaus, tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Sydämentykytys
	Harvinainen	Epäsäännöllinen sydämen syke, hidastunut sydämen syke
	Tuntematon	Rintakipu, bradykardia, takykardia, rytmihäiriö
Verisuonisto	Harvinainen	Diastolisen verenpaineen lasku, systolisen verenpaineen nousu, hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Yskä, nenän tukkoisuus, kurkun ärsytys
	Harvinainen	Hengenahdistus, astma, hengitysvaikeudet, suunielukipu, dysfonia, allerginen nuha, nenän kuivuus
	Tuntematon	Astman pahentuminen, nenäverenvuoto

Ruoansulatuselimistö	Harvinainen	Peptisen haavan uusiutuminen, maha-suolikanavan häiriö, ummetus, suun kuivuminen
	Tuntematon	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Ihon hyperpigmentaatio (periokulaarinen), ihon värinmuutos, hiusrakenteen poikkeavuus, hypertrikoosi
	Harvinainen	Allerginen dermatiitti, kosketusihottuma, punoitus, ihottuma, hiusten värimuutokset, madaroosi
	Tuntematon	Kutina, epänormaali karvankasvu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Muskuloskeetaalinen kipu, artralgia
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Dysuria, virtsanpidätyskyvyttömyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Heikotus
Tutkimukset	Tuntematon	Eturauhasspesifisen antigeenin lisääntyminen

#### Pediatriset potilaat

Kolme kuukautta kestäneessä faasin 3 tutkimuksessa ja 7 päivää kestäneessä farmakokineettisessä tutkimuksessa 102 lapsipotilasta käytti travoprostia. Tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset olivat tyypiltään ja ominaisuuksiltaan samanlaisia kuin aikuisilla. Myös lyhyen aikavälin turvallisuusprofiilit pediatrien potilaiden eri alaryhmissä olivat samankaltaiset (ks. kohta 5.1). Lapsilla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat okulaarinen hyperemia (16,9 %) ja silmäripsien kasvu (6,5 %). Vastaavassa aikuisille tehdyssä 3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa okulaarisen hyperemian ilmaantuvuus oli 11,4 % ja silmäripsien kasvun ilmaantuvuus oli 0,0 %.

Haittavaikutuksia, joita ilmoitettiin lapsille tehdyssä 3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa (n=77) useammin kuin vastaavassa aikuisille tehdyssä tutkimuksessa (n=185) olivat muun muassa silmäluomen punoitus, keratiitti, lisääntynyt kyynelvuoto ja valonarkuus, joita kaikkia ilmoitettiin yksittäisinä tapahtumina ja joiden ilmaantuvuus oli 1,3 % verrattuna 0,0 %:n ilmaantuvuuteen aikuisilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Yliannostus on epätodennäköinen paikallisen käytön yhteydessä tai voi viitata toksisuuteen. Travoprostin yliannostustapauksessa silmä (silmit) tulee huuhdella haalealla vedellä. Epäiltäessä valmisteen nielemistä hoito on oireenmukaista tukihoidoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oftalmologiset-antiglaukoomavalmisteet ja miotit-prostaglandiini-analogit  
ATC-koodi: S01EE04

#### Vaikutusmekanismi

Travoprosti, prostaglandiini F<sub>2α</sub>-analogi, on erittäin selektiivinen täysi agonisti, jolla on affiniteetti prostaglandiini FP-reseptoria kohtaan, ja se laskee silmänpainetta lisäämällä kammionesteen poistumista trabekkelikudoksen kautta ja uveoskleraalisia reittejä pitkin. Ihmisellä silmänpaineen lasku alkaa noin 2 tunnin kuluttua annostelusta ja suurin teho saavutetaan 12 tunnin kuluttua. Yhdellä annoksella voidaan ylläpitää merkittävää silmänsisäisen paineen alenemista yli 24 tunnin ajan.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin avokulmaglaukoomaa tai okulaarista hypertensiota sairastavia potilaita kerran vuorokaudessa (iltoisin) käytetyllä travoprostilla (säilöntäaineena polykvaternium). Heillä havaittiin silmänpaineen 8–9 mmHg:n (noin 33 %:n) aleneminen lähtötilanteesta (24–26 mmHg). Kliinisten tutkimusten aikana kerättiin tietoa travoprostin yhteiskäytöstä 0,5-prosenttisen timololin kanssa ja jonkin verran tietoa 0,2-prosenttisen brimonidiinin kanssa ja tällöin todettiin additiivinen vaikutus näiden glaukoomalääkkeiden kanssa. Kliinistä tietoa ei ole saatavilla yhteiskäytöstä muiden silmänpainetta alentavien lääkkeiden kanssa.

#### Sekundaarinen farmakologia

Kaneilla travoprosti lisäsi merkittävästi näköhermon pään verenkiertoa seitsemän päivän jälkeen, kun lääkettä annosteltiin paikallisesti silmään (1,4 mikrogrammaa, kerran vuorokaudessa).

Verrattuna bentsalkoniumkloridia säilöntäaineena sisältäviin silmätippoihin travoprost, jonka säilöntäaineena oli polykvaternium-1, aiheutti minimaalista silmän pinnan toksisuutta ihmisen sarveiskalvon soluviljelystä sekä paikallisesti silmään annettuna kaneilla.

#### Pediatriset potilaat

Travoprostin teho vähintään 2 kuukauden ikäisillä alle 18-vuotiailla potilailla osoitettiin 12 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa travoprostia verrattiin timololiin. Tutkimukseen osallistui 152 potilasta, joilla on okulaarinen hypertensio tai lasten glaukooma. Potilaat saivat joko travoprostia 0,004 % kerran vuorokaudessa tai timololia 0,5 % (tai alle 3-vuotiaat tutkittavat 0,25 %) kahdesti vuorokaudessa. Ensisijainen tehomuuttuja oli keskimääräinen silmänpaineen aleneminen viikon 12 kohdalla lähtöarvoon verrattuna. Keskimääräinen silmänpaineen aleneminen travoprosti- ja timololiryhmissä oli samansuuruinen (ks. taulukko 1).

Ikäryhmissä 3–< 12-vuotiaat (n=36) ja 12–< 18-vuotiaat (n=26) travoprostia saaneiden keskimääräinen silmänpaineen aleneminen viikon 12 kohdalla oli samansuuruinen kuin timololiryhmässä. Ikäryhmässä 2 kk–< 3 vuoden ikäiset keskimääräinen silmänpaineen aleneminen viikon 12 kohdalla oli travoprostiryhmässä 1,8 mmHg ja timololiryhmässä 7,3 mmHg. Silmänpaineen alenemista koskevat tiedot tämän ikäryhmän osalta perustuvat vain 6:n timololia saaneen tutkittavan ja 9:n travoprostia saaneen tutkittavan tietoihin, ja travoprostiryhmässä oli 4 potilasta ja timololiryhmässä 0 potilasta, joiden silmänpaine

ei ollut alentunut oleellisesti viikon 12 kohdalla. Tietoja valmisteen käytöstä alle 2 kuukauden ikäisille lapsille ei ole.

Silmänpaineeseen kohdistuva vaikutus havaittiin toisen hoitoviikon jälkeen, ja vaikutus säilyi johdonmukaisesti koko 12 viikkoa kestäneen tutkimuksen ajan kaikissa ikäryhmissä.

**Taulukko 1 – Keskimääräinen silmänpaineen aleneminen (mmHg) lähtötilanteesta viikolla 12**

Travoprosti			Timololi		
N	Keskiarvo (SE)	N	Keskiarvo (SE)	Keskimääräinen ero <sup>a</sup>	(95 % CI)
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0.5	(-2,1, 1,0)

SE = keskiarvo (Standard Error); CI = luottamusväli (Confidence Interval);  
a) Travoprostin ja timololin välinen keskimääräinen ero. Arviot perustuvat tilastollisesta mallista johdettuihin pienimmän neliösumman keskiarvoihin. Malli huomioi korreloidut silmänsisäisen paineen mittaukset potilaan osalta, ja potilaat on ositettu ryhmiin ensisijaisen diagnoosin ja lähtötilanteen silmänpaineen mukaan

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Travoprosti on esterimuotoinen aihiolääke (prodrug). Se imeytyy sarveiskalvon läpi, jossa isopropyylisteri hydrolysoituu aktiiviseksi vapaaksi hapoksi. Kokeet kaneilla ovat osoittaneet vapaan hapon 20 ng/ml huippupitoisuuksia kammionesteessä 1–2 tunnin kuluttua travoprostin paikallisesta annostelusta. Kammionestepitoisuudet laskivat noin 1,5 tunnin puoliintumisajalla.

### Jakautuminen

Vähäistä systeemistä altistumista aktiiviselle vapaalle hapolle havaittiin, kun travoprostia annettiin paikallisesti terveille vapaaehtoisille koehenkilöille. Aktiivisen vapaan hapon huippupitoisuus plasmassa oli 25 pg/ml tai pienempi, ja se mitattiin 10–30 minuutin kuluttua annoksesta. Tämän jälkeen pitoisuus plasmassa laski nopeasti määritysrajan 10 pg/ml alapuolelle ennen kuin annostelusta oli kulunut 1 tunti. Koska pitoisuudet plasmassa olivat niin pieniä ja eliminoituminen niin nopeaa paikallisen annostelun jälkeen, aktiivisen vapaan hapon eliminoitumisen puoliintumisaikaa ihmisellä ei pystytty määrittämään.

### Biotransformaatio

Metaboloituminen on sekä travoprostin että aktiivisen vapaan hapon tärkein eliminoitumistie. Systeemiset metaboloitumistiet endogeenisen prostaglandiini  $F_{2\alpha}$ :n metaboloitumisreittejä, joille on ominaista 13–14-kaksoissidoksen pelkistyminen, 15-hydroksyylin hapettuminen ja ylemmän sivuketjun  $\beta$ -oksidatiivinen pilkkoutuminen.

### Eliminaatio

Travoprostin vapaa happo ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisissa. Travoprostin käyttöä on tutkittu lievän, kohtalaisen ja vaikean maksan vajaatoiminnan aikana sekä lievän, kohtalaisen ja vaikean munuaisten vajaatoiminnan aikana (pienin kreatiniinipuhdistuma-arvo 14 ml/min). Annoksen säätäminen ei ole tarpeen näitä potilaita hoidettaessa.

### Pediatriset potilaat

Vähintään 2 kuukauden ikäisille alle 18-vuotiaille potilaille tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa travoprostin vapaan hapon pitoisuus plasmassa oli hyvin pieni, ja pitoisuudet vaihtelivat alle määritysrajan



(10 pg/ml) olevista pitoisuuksista tasolle 54,5 pg/ml. Neljässä aiemmassa aikuisille tehdyssä systeemistä farmakokinetiikkaa selvittäneessä tutkimuksessa travoprostin vapaan hapon pitoisuudet plasmassa vaihtelivat alle määritysrajan olevista pitoisuuksista tasolle 52,0 pg/ml. Kaikissa tutkimuksissa suurin osa plasmassa koskevista tiedoista ei ollut kvantifioitavissa, joten systeemisen pitoisuuden tilastollista vertailua ikäryhmien välillä ei voitu tehdä. Yleisesti saatiin kuitenkin viitteitä siitä, että travoprostin vapaan hapon pitoisuus plasmassa travoprostin paikallisen annon jälkeen on hyvin pieni kaikissa arvioituissa potilasryhmissä.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Apinoilla tehdyissä silmän toksisuustutkimuksissa travoprosti annoksella 0,45 mikrogrammaa, kahdesti vuorokaudessa, aiheutti silmäluomiraon suurenemista. Systeemisiä toksisia vaikutuksia ei havaittu, kun travoprostia annettiin apinoiden oikeaan silmään enintään 0,012-prosenttisenä pitoisuutena kaksi kertaa päivässä vuoden ajan.

Lisääntymistoksisuustutkimuksia on tehty rotilla, hiirillä ja kaneilla systeemisellä annostelulla. Havainnot liittyvät FP reseptorin agonistiaktiivisuuteen kohdussa, johon liittyi aikaista alkiokuolleisuutta, varhaiskeskenmenoja ja sikiötoksisuutta. Tiineillä rotilla travoprostin systeeminen annostelu kliinistä annosta yli 200 kertaa suuremmilla annoksilla organogeneesivaiheen aikana aiheutti lisääntyvää epämuodostuma-alttiutta. Kun <sup>3</sup>H-travoprostia annettiin tiineille rotille, sikiövedessä ja sikiökudoksissa mitattiin pieniä radioaktiivisia pitoisuuksia. Lisääntymis- ja kehitystutkimukset ovat osoittaneet, että travoprostilla on voimakas vaikutus sikiönmenetyksiin. Rotilla ja hiirillä niitä havaittiin suuri määrä altistuksella (180 pg/ml ja 30 pg/ml vastaavasti) annoksella, joka oli 1,2-6-kertainen hoitoaltistukseen verrattuna (25 pg/ml enimmillään).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi  
Makrogoliglyserolihydroksistearaatti 40  
Trometamoli  
Dinatriumedetaatti  
Boorihappo (E284)  
Mannitoli (E421)  
Natriumhydroksidi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi tai puhdistettu vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja.

Spesifisiä *in vitro* interaktiotutkimuksia on tehty travoprostilla ja tiomersaalia sisältävillä lääkevalmisteilla. Viitteitä saostumisesta ei havaittu.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta

Hävitettävä 4 viikon kuluttua ensimmäisestä avaamisesta.

### 6.4 Säilytys

Ennen avaamista pidä tiputinpullo suojapussissa. Herkkä kosteudelle.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Läpikuultava 5 ml:n polypropyleenitiputinpullo, jossa on läpinäkyvä LDPE-tiputin ja turvasinetöity HDPE-kierrekorkki ja jotka on pakattu PET/Alu/PE -suojapussiin.  
Yksi tiputinpullo sisältää 2,5 ml liuosta.

Pakkauskoost:

Pakkaukset sisältävät 1, 3, 6, 9, 10 tai 12 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

30731

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.9.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.8.2019