

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,
makrogoliglyserolihydroksistearaatti 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 (silmiä) 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 silmälääkettä, 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 piilolinssyjä, katso lisätietoja kohdasta 4.4.

Potilaan on poistettava suojapussi vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa. Jotta vältettäisiin tiputuskärjen ja luoksen 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 kehittyy hitaasti ja voi tulla esiin vasta kuukausien tai vuosien kuluttua. Silmän värimuutoksia on tavattu pääasiassa potilailla, joiden värikalvot ovat moniväriset, esim. sinisen ja ruskean, harmaan ja ruskean, keltaisen ja ruskean tai vihreän ja ruskean kirjavat, mutta niitä on havaittu myös ruskeasilmäisillä potilailla. Yleensä mustaista 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. Prostaglandiiniin analogien käytön yhteydessä on havaittu myös silmän ympäröivien 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 pseudoeksfoliatiivisen glaukooman hoidossa ovat vähäisiä. Travoprostia on käytettävä varoen potilaille, joilla on aktiivinen silmänsisäinen tulehdus.

Afaakkiset potilaat

Makulan turvotusta on esiintynyt prostaglandiini F_{2α}-analogeilla annetun hoidon yhteydessä. Varovaisuutta suositellaan käytettäessä travoprostia afakiapotilailla, pseudofakiapotilailla, joilla on posteriorisen mykiönkotelon (capsula lentis) repeämä tai etukammioilinssi, tai potilaille, joilla on tunnettuja kystoidin makulaedeeman riskitekijöitä.

Iritti/uveitti

Travoprostia on käytettävä varoen potilaille, joilla on tunnettu alttius iritiin/uveitin 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 prostaglandiiniainalogit 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 silmätipoista 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 värikanalon 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.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys, kausiluonteinen allergia
Psykkiset häiriöt	Tuntematon	Masennus, ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky
	Harvinainen	Huimaus, näkökentän häiriöt, makuhäiriö
Silmät	Hyvin yleinen	Okulaarinen hyperemia,
	Yleinen	Värikanalon hyperpigmentaatio, silmäkipu, epämiellyttävä 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 värinmuutokset, madaroosi
	Tuntematon	Kutina, epänormaali karvankasvu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Muskuloskeletaalinen 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

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-antiglaukoomalaimitteet ja miotit-prostaglandiiniainalogit
ATC-koodi: S01EE04

Vaikutusmekanismi

Travoprosti, prostaglandiini $F_{2\alpha}$ -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 (iltaisin) 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 soluviljellyssä 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 ^a	(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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Travoprosti on esterimuotoinen aihiolääke (prodrug). Se imeytyy sarveiskalvon läpi, jossa isopropyylesteri 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. Systemiset metaboloitumistiet endogeenisen prostaglandiini $F_{2\alpha}$:n metaboloitumisreittejä, joille on ominaista 13–14-kaksoissidoksen pelkistyminen, 15-hydroksyylin hapettuminen ja ylemmän sivuketjun β -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 määrittäjärajan olevista pitoisuuksista tasolle 52,0 pg/ml. Kaikissa tutkimuksissa suurin osa plasmasta 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 ³H-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 suojaussissa. Herkkä kosteudelle.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpikuultava 5 ml:n polypropyleenitiputinpullo, jossa on läpinäkyvä LDPE-tiputin ja turvasinetöity HDPE-kierrekorkki ja jotka on pakattu PET/Alu/PE -suojaussiiin.
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
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.03.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.08.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Travoprost STADA 40 mikrogram/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 40 mikrogram travoprost.
Genomsnittlig aktiv substans/droppe: 0,97 - 1,4 mikrogram

Hjälpämnen med känd effekt: bensalkoniumklorid 150 mikrogram/ ml,
makrogolglycerolhydroxistearat 5 mg/ ml (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös lösning.

pH: 5,5 – 7,0

Osmolaritet: 266 – 294 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck hos vuxna patienter med okulär hypertension eller öppenvinkelglaukom (se avsnitt 5.1).

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck hos pediatrika patienter från 2 månader upp till 18 år med okulär hypertension eller pediatrikt glaukom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna, inklusive äldre

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

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

Om fler än ett ögondropspreparat används skall läkemedlen tillföras med åtminstone 5 minuters mellanrum (se avsnitt 4.5).

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

När Travoprost Stada ersätter ett annat glaukumläkemedel bör det första läkemedlet utsättas och behandling med travoprost bör insättas dagen därpå.

Lever- och njurinsufficiens

Travoprost har studerats på patienter med mild till svår leverinsufficiens och på patienter med mild till svår njurinsufficiens (vid så låg kreatininclearance som 14 ml/min). Ingen dosjustering behöver företagas hos sådana patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Travoprost kan användas på pediatriska patienter från 2 månader upp till 18 år med samma dosering som för vuxna. Erfarenheten hos åldersgruppen 2 månader till 3 år (9 patienter) är emellertid begränsade (se avsnitt 5.1).

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

Administreringssätt

För okulärt bruk.

För patienter som använder kontaktlinser, se avsnitt 4.4.

Patienten skall ta bort skyddspåsen omedelbart före första användning av en droppbehållare. För att förhindra kontamination av droppspetsen och lösningen skall försiktighet iakttas så att droppspetsen inte kommer i kontakt med ögonlocken, kringliggande områden eller andra ytor.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Förändrad ögonfärg

Travoprost kan gradvis förändra ögonfärgen genom ökning av antalet melanosomer (pigmentkorn) i melanocyterna. Innan behandling inleds måste patienterna informeras om möjligheten till en permanent förändring av ögonfärgen. Unilateral behandling kan leda till permanent heterokromi. Långtidseffekterna på melanocyterna och eventuella konsekvenser av dessa är för närvarande okända. Förändringen av irisfärg sker långsamt och märks ofta inte på flera månader eller år. Färgförändringen har huvudsakligen uppstått hos patienter med blandad irisfärg, dvs. blå-brun, grå-brun, gul-brun och grön-brun. Förändring har dock också förekommit hos patienter med bruna ögon. Normalt sprids den bruna pigmenteringen runt pupillen koncentriskt mot periferin i det påverkade ögat, men hela iris eller delar av den kan bli mer brunfärgade. Efter utsättande av terapin har inga ytterligare förändringar uppstått i brunpigmenterad iris.

Förändringar runt ögat och i ögonlocket

I kontrollerade kliniska prövningar har mörkfärgning av ögonlockshuden och huden runt ögonen vid användning av travoprost rapporterats hos 0,4 % av patienterna. Även förändringar runt ögat och i ögonlocket inklusive fördjupning av ögonlocksfåran har observerats med prostaglandinanaloger.

Travoprost kan gradvis förändra ögonfransarna i det/de behandlade ögat/ ögonen; dessa förändringar observerades hos ungefär hälften av patienterna i de kliniska studierna och innefattar: ökad längd, tjocklek, pigmentering och/eller ökat antal ögonfransar. Mekanismerna bakom förändringarna hos ögonfransarna är okända liksom långtidseffekterna.

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

Det finns ingen erfarenhet av travoprost vid ögoninflammationer, ej heller vid neovaskulärt glaukom, glaukom med slutna kammarvinkel, trångvinkelglaukom eller kongenitalt glaukom och endast begränsad erfarenhet vid ögonsjukdom associerad med thyroidea, öppenvinkelglaukom hos pseudofakiska patienter och

vid pigmentärt glaukom eller pseudoexfoliationsglaukom. Därför bör travoprost användas med försiktighet till patienter med aktiv intraokulär inflammation.

Afakiska patienter

Makulaödem har rapporterats under behandling med prostaglandin F2a-analoger. Försiktighet rekommenderas vid behandling med travoprost av afaka patienter, pseudofaka patienter med en perforerad bakre linskapsel eller främrekammarlinser samt patienter med kända riskfaktorer för makulaödem.

Irit/uveit

Hos patienter med kända predisponerande riskfaktorer för irit/uveit bör travoprost användas med försiktighet.

Kontakt med huden

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

Bensalkoniumklorid, som ofta används som konserveringsmedel i ögonprodukter, har rapporterats orsaka punktat keratit och/ eller toxisk ulcerös keratopati. Eftersom Travoprost Stada innehåller bensalkoniumklorid krävs noggranna kontroller vid frekvent eller långvarigt bruk.

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

Kontaktlinser

Travoprost Stada innehåller bensalkoniumklorid som kan orsaka ögonirritation och är känt för att missfärga mjuka kontaktlinser. Kontakt med mjuka kontaktlinser skall undvikas.

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

Hjälpämnen

Travoprost Stada innehåller makrogolglycerolhydroxistearat som kan orsaka hudreaktioner.

Pediatrik population

Uppgifterna gällande effektivitet och säkerhet för åldersgruppen 2 månader till 3 år (9 patienter) är begränsade (se avsnitt 5.1).

Det finns inga uppgifter tillgängliga för barn under 2 månaders ålder.

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

Det finns inga uppgifter gällande långtidssäkerhet för pediatrik population.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor som kan bli gravida/preventivmedel

Travoprost skall inte användas av kvinnor som kan bli gravida om inte adekvata preventivmedel används (se avsnitt 5.3).

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av travoprost på human fertilitet. Djurstudier visade inga effekter av travoprost på fertilitet vid doser som var mer än 250 gånger högre den maximala rekommenderade okulära dosen för människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Travoprost har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men som för andra ögondroppar kan övergående dimsyn eller andra synstörningar påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Om dimsyn uppstår vid instillation måste patienten vänta med att köra bil eller använda maskiner tills synen klarnat.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

I kliniska studier med travoprost var de vanligaste biverkningarna okulär hyperemi och hyperpigmentering av iris, vilka förekom hos cirka 20 % respektive 6 % av patienterna.

Biverkningslista i tabellform

Följande biverkningar klassificeras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningarna har erhållits från kliniska studier och uppgifter efter godkännandet för försäljning med travoprost.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	överkänslighet, säsongsbunden allergi
Psykiska störningar	Ingen känd frekvens	depression, oro, insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	huvudvärk
	Sällsynta	yrsel, synfältsdefekt, dysgeusi
Ögon	Mycket vanliga	okulär hyperemi
	Vanliga	irishyperpigmentering, ögonsmärta, obehag i ögonen, torra ögon, ögonklåda, ögonirritation
	Mindre vanliga	korneal erosion, uveit, irit, inflammation i främre kammaren, keratit, punktuell keratit, fotofobi, ögonutsöndring, blefarit, ögonlockserytem, periorbitalt ödem, ögonlocksklåda, nedsatt synskärpa, dimsyn, ökad tårbildning, konjunktivit, ektropion, katarakt, krustabildning i ögonlockskanten, tillväxt av ögonfransarna
	Sällsynta	iridocyklit, oftalmisk herpes simplex, ögoninflammation, fotopsi, eksem på ögonlocken, konjunktivalt ödem, halo-effekt, konjunktivala folliklar, hypoestesi i ögat, trichiasis, meiobomianit, pigmentering i främre kammaren, mydriasis, astenopi, hyperpigmenterade ögonfransar, tätare ögonfransar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
	Ingen känd frekvens	makulaödem, fördjupning av ögonlocksfåran
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens	vertigo, tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	palpitationer
	Sällsynta	oregelbundna hjärtslag, sänkt hjärtfrekvens
	Ingen känd frekvens	bröstsmärta, bradykardi, takykardi, arytm
Blodkärl	Sällsynta	diastolisk blodtryckssänkning, systolisk blodtrycksökning, hypotoni, hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	hosta, nästäppa, halsirritation
	Sällsynta	dyspné, astma, andningsbesvär, orofaryngeal smärta, dysfoni, allergisk rinit, nasal torrhet
	Ingen känd frekvens	förvärrad astma, epistaxis
Magtarmkanalen	Sällsynta	reaktiverat magsår, besvär från magtarmkanalen, förstoppning, muntorrhet
	Ingen känd frekvens	diarré, buksmärta, illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	hyperpigmentering av huden (runt ögonen), hudmissfärgning, onormal hårkvalitet, hypertrikos
	Sällsynta	allergisk dermatit, kontaktdermatit, erytem, utslag, förändrad hårfärg, madarosis
	Ingen känd frekvens	Klåda, onormal hårväxt
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	muskuloskeletal smärta, artralgi
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	dysuri, urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	asteni
Undersökningar	Ingen känd frekvens	förhöjning av prostataspecifikt antigen

Pediatrik population

I en tre månader lång fas 3-studie och en sju dagar lång farmakokinetisk studie med 102 pediatrika patienter som behandlats med travoprost rapporterades typer av biverkningar och kännetecknen för dessa som liknade de som konstaterats hos vuxna patienter. Även profilerna gällande korttidssäkerhet hos olika pediatrika undergrupper liknade profilerna hos vuxna (se avsnitt 5.1). De vanligast förekommande biverkningarna som rapporterades hos den pediatrika populationen var okulär hyperemi (16,9 %) och tillväxt av ögonfransar (6,5 %). I en liknande tre månader lång studie med vuxna patienter var incidensen för dessa biverkningar 11,4 % respektive 0,0 %.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar-Medel vid glaukom samt miotika-Prostaglandinanaloger, ATC-kod: S01E E04

Verkningsmekanism

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Sekundära farmakologiska effekter

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

Travoprost med polyquaternium-1 som konserveringsmedel inducerade minimal toxicitet på ögats yta, jämfört med ögondroppar med bensalkoniumklorid som konserveringsmedel, på odlade humana kornealceller samt efter topikala okulära administreringar på kaniner.

Pediatrik population

Effekten av travoprost hos pediatrika patienter från 2 månader upp till 18 år påvisades i en 12 veckor lång dubbelmaskerad klinisk studie av travoprost jämfört med timolol hos 152 patienter som fått diagnosen okulär hypertension eller pediatrikt glaukom. Patienterna behandlades antingen med travoprost 0,004 % en gång om dagen eller med timolol 0,5 % (eller 0,25 % för patienter under 3 års ålder) två gånger om dagen. Primär effekt-endpoint var förändringen av intraokulärt tryck från en baslinje under vecka 12 av studien. Den genomsnittliga sänkningen av intraokulärt tryck var ungefär lika hög hos gruppen som behandlades med travoprost som hos den som behandlades med timolol (se tabell 1).

I åldersgrupperna 3 till 12 år (n=36) och 12 till 18 år (n=26) var den genomsnittliga sänkningen av intraokulärt tryck under vecka 12 ungefär lika hög hos gruppen som behandlades med travoprost som hos den som behandlades med timolol. Den genomsnittliga sänkningen av intraokulärt tryck under vecka 12 i åldersgruppen 2 månader till 3 år var 1,8 mmHg i gruppen som behandlades med travoprost och 7,3 mmHg i gruppen som behandlades med timolol. Sänkningarna av intraokulärt tryck för denna grupp baserades endast på 6 patienter i gruppen som behandlades med timolol och 9 patienter i gruppen som

behandlades med travoprost. 4 patienter i gruppen som behandlades med travoprost jämfört med 0 patienter i gruppen som behandlades med timolol upplevde ingen relevant genomsnittlig sänkning av intraokulärt tryck under vecka 12. Det finns inga uppgifter tillgängliga för barn under 2 månader.

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

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

Travoprost			Timolol		
N	Genomsnittlig (SF)	N	Genomsnittlig (SF)	Genomsnittlig Skillnad ^a	(95 % KI)
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1, 1,0)

SF = Standardfel; KI = Konfidensintervall;
^aGenomsnittlig skillnad är Travoprost – Timolol. Uppskattningarna baseras på genomsnitt vid minstakvadratmetoden enligt en statistisk modell för korrelerade mätningar av intraokulärt tryck hos patient vars primära diagnos och stratum för baslinje för intraokulärt tryck ingår i modellen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

Metabolism är den huvudsakliga elimineringsvägen för både travoprost och den aktiva fria syran. Den systemiska metabolismen följer samma väg som för endogent prostaglandin- $F_{2\alpha}$, som karakteriseras av en reduktion av 13-14 dubbelbindningen, oxidation av 15-hydroxylgruppen och β -oxidativ klyvning av den övre sidokedjan.

Eliminering

Travoprost fri syra och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna. TRAVATAN har studerats på patienter med mild till svår leverinsufficiens och på patienter med mild till svår njurinsufficiens (vid så låg kreatininclearance som 14 ml/min). Ingen dosjustering behöver företagas hos sådana patienter.

Pediatrisk population

Vid en farmakokinetisk studie av pediatrika patienter i åldrarna 2 månader upp till 18 år konstaterades mycket låg plasmaexponering för travoprost fri syra, med ett koncentrationsintervall mellan kvantifieringsgränsen för provet (under kvantifieringsgränsen), 10 pg/ml, och 54,5 pg/ml. Vid 4 tidigare systemiska farmakokinetiska studier av vuxenpopulationer låg intervallet för plasmakoncentrationerna av travoprost fri syra mellan ett värde under kvantifieringsgränsen och upp till 52,0 pg/ml. Eftersom merparten av uppgifterna för plasma i alla studier inte var kvantifierbara gick det inte att genomföra statistiska

jämförelser av systemisk exponering i åldersgrupperna. Den övergripande trenden visar emellertid att plasmaexponering för travoprost fri syra efter lokal administration av travoprost är mycket låg hos alla åldersgrupper som undersökts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid okulära toxicitetsstudier på apa med travoprost i dosen 0,45 mikrogram 2 gånger dagligen uppstod ökade palpebrala fissurer. Lokal okulär administration av travoprost till apa vid koncentrationer upp till 0,012 % i det högra ögat två gånger dagligen i ett år gav ingen systemisk toxicitet.

Reproduktionstoxikologiska studier med travoprost har företagits på råtta, mus och kanin med systemtillförsel. Fynden är relaterade till FP-receptoragonistaktivitet i uterus med tidig embryotalitet, postimplantationsförluster och fetal toxicitet. Hos dräktiga råttor gav systemtillförsel av travoprost under organogenesen (vid doser mer än 200 gånger högre än den kliniska) upphov till ökad incidens av missbildningar. Låga nivåer av radioaktivitet uppmättes i fostervatten och fostervävnader hos gravida råttor som givits ³H-travoprost. Reproduktions- och utvecklingsstudier har visat en potent missfallseffekt med en hög andel observerat hos råtta och mus (plasmakoncentrationer på 180 pg/ml respektive 30 pg/ml) vid exposition 1,2 till 6 gånger den kliniska expositionen (upp till 25 pg/ml).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Makrogolglycerolhydroxistearat 40
Trometamol
Dinatriumedetat
Borsyra (E284)
Mannitol (E421)
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor eller renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Kasseras 4 veckor efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före öppning, håll droppbehållaren i skyddspåsen för att skydda från fukt.

Efter första öppnandet, kräver detta läkemedel inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje droppbehållare innehåller 2,5 ml ögondroppar.

Genomskinlig 5 ml droppbehållare av polypropen (PP) med en transparent droppspets av lågdensitetspolyeten (LDPE) och ett vitt barnskyddande skruvlock av högdensitetspolyeten (HPDE),

förpackningen ligger i en skyddspåse av polyetylentereftalat/ aluminium/ polyeten (PET/ Alu/ PE). Varje droppbehållare innehåller 2,5 ml ögondroppar.

Förpackningsstorlekar:

Kartong innehållande 1, 3, 6, 9, 10 eller 12 droppbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30731

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.9.2014

Datum för den senast förnyelsen: 13.03.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.08.2021