

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trevicopto 40 mikrogrammaa/ml silmätipat, liuos kerta-annospakkauksessa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen millilitra (32 tippaa) silmätippaluosta sisältää 40 mikrogrammaa travoprostia (vastaten 1,25 mikrogrammaa/tippa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos kerta-annospakkauksessa.
Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.
pH: 6,3–7,3; osmolaliteetti: 265–330 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

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

Kohonneen silmänsisäisen paineen alentaminen pediatriisilla potilailla, jotka ovat iältään vähintään kaksi kuukautta ja enintään 18 vuotta, ja joilla on okulaarinen hypertensio tai lapsen glaukooma (ks. kohta 5.1).

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset mukaan lukien iäkkäät potilaat

Annostus on yksi tippa Trevicopto-valmistetta sairaan silmän (silmien) alaluomipussiin kerran päivässä.

Optimaalinen vaikutus saavutetaan ottamalla annos iltaisin.

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

Jos käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti annettavaa silmä lääkettä, eri lääkkeiden antamisen välillä on pidettävä vähintään viiden minuutin tauko (ks. kohta 4.5).

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

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

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Travoprostia on tutkittu lievää, kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alimmillaan 14 ml/min). Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen näiden potilaiden hoidossa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Trevisopto-valmistetta voidaan käyttää pediatrisille potilaille, jotka ovat iältään vähintään kaksi kuukautta ja enintään 18 vuotta, samalla annostuksella kuin aikuisille. Tiedot ikäryhmästä välillä 2 kk ja < 3 vuotta (yhdeksän potilasta) ovat kuitenkin rajalliset (ks. kohta 5.1).

Trevisopto-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle kahden kuukauden ikäisille lapsille ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Silmän pinnalle.

Piilolinsejä käyttävät potilaat, katso kohta 4.4.

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

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmän värin muuttuminen

Trevisopto saattaa muuttaa vähitellen silmän väriä lisäämällä melanosomien (pigmenttijyvästen) määrää melanosyyteissä. Mahdollisesti pysyvästä silmien värin muutoksesta on kerrottava potilaille ennen hoidon aloittamista. Jos vain toista silmää hoidetaan, seurauksena voi olla silmien pysyvä erivärisyys (heterokromia). Hoidon pitkäaikaisvaikutuksia melanosyytteihin 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.

Silmää ympäröivän ihon ja silmäluomen muutokset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu silmää ympäröivän ihon ja/tai silmäluomen ihon tummumista travoprostin käytön yhteydessä 0,4 %:lla potilaista. Silmää ympäröivän ihon ja silmäluomen muutoksia, mukaan lukien

luomivaon syveneminen, on havaittu myös prostaglandiini-analogien käytön yhteydessä.

Travoprosti voi aiheuttaa vähitellen muutoksia hoidetun silmän (silmiä) silmäripsissä. Kliinisissä tutkimuksissa näitä muutoksia havaittiin noin puolella potilaista ja niihin kuuluivat ripsien piteneminen, paksuuntuminen, tummuminen ja/tai 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 silmiä tulehdustiloissa eikä neovaskulaarisessa, sulkukulma-, ahdaskulma- tai synnyntäisessä glaukoomassa, ja kokemukset sen käytöstä kilpirauhassairauteen liittyvässä silmätaudissa, pseudofakiapotilaiden avokulmaglaukooman ja pigmentaarisen tai pseudoekfoliativisen glaukooman hoidossa ovat vähäisiä. Siksi Trevisopto-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on aktiivinen silmänsisäinen tulehdus.

Afakiapotilaat

Makulan turvotusta on raportoitu prostaglandiini F_{2a}-analogien käytön yhteydessä. Varovaisuutta suositellaan Trevisopto-valmistetta käytettäessä afakiapotilailla, pseudofakiapotilailla, joilla on posteriorisen mykiönkotelon (capsula lentis) repeämä tai etukammolinssi, tai potilaille, joilla on tunnettuja kystoidin makulaedeeman riskitekijöitä.

Iritti/uveiitti

Trevisopto-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on tunnettu alttius iritiin/uveiitin riskitekijöille.

Ihokontakti

Ihokontaktia Trevisopto-valmisteen kanssa on vältettävä, koska travoprostin imeytymistä ihon läpi on todettu kaniineilla.

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

Piilolinssit

Potilaita on neuvottava poistamaan piilolinssit ennen Trevisopto-valmisteen annostelua ja odottamaan 15 minuuttia silmätippojen tiputtamisen jälkeen, ennen kuin piilolinssit asetetaan takaisin silmiin.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot ikäryhmästä välillä 2 kk ja < 3 vuotta (yhdeksän potilasta) ovat rajalliset (ks. kohta 5.1).

Tietoja ei ole saatavilla alle kahden kuukauden ikäisistä lapsista.

Alle 3-vuotiaiden lasten kohdalla, joilla on pääasiassa primaarinen perinnöllinen glaukooma, ensilinjan hoito on leikkaus (esim. trabekulotomia/goniotomia).

Pitkäaikaisia turvallisuustietoja ei ole saatavilla pediatriisille potilaille.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ei pidä käyttää Trevicopto-valmistetta, ellei riittävästä raskauden ehkäisystä ole huolehdittu (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Travoprostilla on haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiölle / vastasyntyneelle lapselle.

Trevicopto-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö silmätippoina saatu travoprosti äidinmaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että travoprosti ja sen metaboliitit erittyvät eläinten maitoon. Trevicopto-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

Hedelmällisyys

Travoprostin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeissa travoprostin ei havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin yli 250-kertainen määrä ihmisille suositeltuun silmänsairauksiin käytettävään enimmäisannokseen nähden.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Trevicopto-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kuten muitakin silmätippoja käytettäessä, tilapäinen näön hämärtyminen tai muut näköaistin häiriöt voivat kuitenkin vaikuttaa kykyyn 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 okulaarinen hyperemia, jota esiintyi noin 20 %:lla potilaista, ja värikalvon hyperpigmentaatio, jota esiintyi noin 6 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat haittavaikutukset on luokiteltu seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jokaisen esiintyvyyssryhmän sisällä haittavaikutukset luetaan vaikeusasteen mukaisessa järjestyksessä vaikeimmasta lievimpään. Haittavaikutukset on saatu tietoon travoprostin kliinisissä tutkimuksissa ja jälkiseurannassa.

Elinluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys, kausiallergia
Psykykkiset häiriöt	Tuntematon	Masennus, ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky
	Harvinainen	Huimaus, näkökentän häiriöt, makuhäiriö
Silmät	Hyvin yleinen	Okulaarinen hyperemia
	Yleinen	Värikalvon hyperpigmentaatio, silmäkipu, epämukava tunne silmissä, kuivasilmäisyys, silmien kutina, silmä-ärsytys
	Melko harvinainen	Sarveiskalvon kuluminen, uveitti, 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, silmän herpes simplex, silmätulehdus, fotopsia, silmäluomien ihottuma, sidekalvon turvotus, valorenkaiden näkeminen, sidekalvon follikkelit, silmän alentunut tuntoaistimus, trikiaasi, Meibomin rauhasen tulehdus, etukammion pigmentaatio, mydriaasi, silmien rasittuminen, silmäripsien hyperpigmentaatio, silmäripsien paksuuntuminen
	Tuntematon	Makulan turvotus, syvälle painuneet silmät
Kuulo ja tasapainoelin	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, hypotensio, hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Yskä, nenän tukkoisuus, kurkun ärsytys
	Harvinainen	Hengenahdistus, astma, hengitysvaikeudet, suunielukipu, dysfonia, allerginen nuha, nenän kuivuminen
	Tuntematon	Astman paheneminen, nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen	Maha- tai pohjukaissuolihaavan uusiutuminen, maha-suolikanavan häiriö, ummetus, suun kuivuminen
	Tuntematon	Ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Ihon hyperpigmentaatio (periokulaarinen), ihon värinmuutos, hiusrakenteen poikkeavuus, hypertrikoosi
	Harvinainen	Allerginen dermatiitti, kosketusihottuma, punoitus, ihottuma, hiusten värin muuttuminen, madaroosi
	Tuntematon	Kutina, epänormaali karvankasvu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Muskuloskeletaalinen kipu
Munuaiset ja virtsatie	Tuntematon	Dysuria, virtsanpidätyskyvyttömyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Harvinainen	Heikotus
Tutkimukset	Tuntematon	Eturauhasspesifisen antigeenin lisääntyminen

Pediatriset potilaat

Kolme kuukautta kestäneessä faasin 3 tutkimuksessa ja seitsemän 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 kolme kuukautta kestäneessä tutkimuksessa okulaarisen hyperemian ilmaantuvuus oli 11,4 % ja silmäripsien kasvun ilmaantuvuus oli 0,0 %.

Haittavaikutuksia, joita ilmoitettiin lapsille tehdyssä kolme 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 hyötyhaittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Travoprosti, prostaglandiini $F_{2\alpha}$ -analogi, on erittäin selektiivinen täysi agonisti, jolla on korkea affiniteetti prostaglandiini FP -reseptoria kohtaan, ja se laskee silmänpainetta lisäämällä kammionesteen poistumista trabekkelikudoksen kautta ja uveoskleraalisia reittejä pitkin. Ihmisellä silmänpaineen lasku alkaa noin kahden tunnin kuluttua annostelusta ja suurin teho saavutetaan 12 tunnin kuluttua. 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 travoprosti, jonka säilöntäaineena oli polykvaternium-1, aiheutti minimaalista silmän pinnan toksisuutta ihmisen sarveiskalvon soluviljelyssä sekä paikallisesti silmään annettuna kaneilla.

Pediatriset potilaat

Travoprostin teho vähintään kahden 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 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 kuuden timololia saaneen tutkittavan ja yhdeksän travoprostia saaneen tutkittavan tietoihin, ja travoprostiryhmässä oli neljä potilasta ja timololiryhmässä nolla potilasta, joiden silmänpaine ei ollut alentunut oleellisesti viikon 12 kohdalla. Tietoja valmisteen käytöstä alle kahden 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		Keskimääräinen ero ^a	(95 %:n CI)
N	Keski arvo (SE)	N	Keski arvo (SE)		
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1, 1,0)

SE = keskivirhe; CI = luottamusväli;

^aTravoprostin 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 isopropyyliesteri 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 yksi 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 eliminoitumisreitti. Systeemiset metaboloitumisreitit ovat rinnakkaisia endogeenisen prostaglandiini $F_{2\alpha}$:n metaboloitumisreiteille, 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. Travoprostia on tutkittu lievää, kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma alimmillaan 14 ml/min). Annoksen säätäminen ei ole tarpeen näitä potilaita hoidettaessa.

Pediatriset potilaat

Vähintään kahden 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 farmakokineettikkaa selvittäneessä tutkimuksessa travoprostin vapaan hapon pitoisuudet plasmassa vaihtelivat alle määritysrajan olevista pitoisuuksista tasolle 52,0 pg/ml. Kaikissa tutkimuksissa suurin osa plasmaa 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 arvioiduissa 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-prosenttisena 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).

Ympäristöriskien arviointi

Travoprosti on pysyvä, biokertyvä ja myrkyllinen aine. Siksi ympäristöön kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea, vaikka potilaat käyttävätkin travoprostia silmätippoina hyvin pieniä määriä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

Säilyvyys pussin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 päivää.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pussin avaamisen jälkeen: Säilytä kerta-annospakkaukset pussissa.

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

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42055

**9. MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.07.2024.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trevicopto 40 mikrogram/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml (32 droppar) ögondroppar, lösning innehåller 40 mikrogram travoprost (motsvarande 1,25 mikrogram/droppe).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.
Klar, färglös till svagt gul lösning.
pH: 6,3-7,3; osmolalitet: 265-330 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 pediatrik glaukom (se avsnitt 5.1).

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna, inklusive äldre

Dosen är 1 droppe Trevicopto 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 tillförs i form av ögondroppar och minska de systemiska biverkningarna.

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

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

När Trevicopto ersätter ett annat glaukomläkemedel ska det första läkemedlet utsättas och behandling med Trevicopto bör sättas in 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).

Pediatrik population

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

Säkerhet och effekt för Trevicopto för barn under 2 månaders ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

För okulär användning.

För patienter som använder kontaktlinser, se avsnitt 4.4.

Lösningen i en endosbehållare ska användas omedelbart efter öppnandet. Patienter ska uppmanas att undvika att droppspetsen kommer i kontakt med ögat eller kringliggande strukturer.

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

Trevicopto 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 utsättning av behandling 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 Trevisopto användas med försiktighet till patienter med aktiv intraokulär inflammation.

Afakiska patienter

Makulaödem har rapporterats under behandling med prostaglandin F_{2a}-analoger. Försiktighet rekommenderas vid behandling med Trevisopto av afaka patienter, pseudofaka patienter med en perforerad bakre linskapsel eller främre kammarlinser 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 Trevisopto måste undvikas eftersom transdermal absorption av travoprost har visats på kanin.

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 behållaren. I det osannolika fallet att man utsätts för kontakt med en större del av innehållet i behållaren ska man noggrant tvätta den utsatta ytan omedelbart.

Kontaktlinser

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

Pediatrisk 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 PCC (primär kongenital glaukom) är fortfarande kirurgi (trabekulektomi/goniotomi) första linjens behandling.

Det finns inga uppgifter gällande långtidssäkerhet för pediatrisk population.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Trevicopto ska 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.

Trevicopto bör inte användas under graviditet om det inte är helt nödvändig.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trevicopto 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	Biverkningar
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 ögonkammaren, keratit, punktuell keratit, fotofobi, ögonutsöndring, blefarit, ögonlockserytem, periorbitalt ödem, ögonlocksklåda, nedsatt synskärpa, dimsyn, ökad tårbildning, konjunktivit, ektropion, katarakt, krustbildning i ögonlockskanten, tillväxt av ögonfransarna
	Sällsynta	Iridocyklit, oftalmisk herpes simplex, ögoninflammation, fotopsi, eksem p ögonlocken, konjunktivalt ödem, halo-effekt, konjunktivala folliklar, hypoestesi i ögonen, trichiasis, meibomianit, pigmentering i främre kammaren, mydriasis, astenopi, hyperpigmentering i ögonfransar, tätare ögonfransar
	Ingen känd frekvens	Makulaödem, fördjupat i ögonlocksfåran
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens	Vertigo, tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Palpitationer
	Sällsynta	Oregelbundna hjärtslag, sänkt hjärtfrekvens
	Ingen känd frekvens	Bröstmärta, 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	Hudhyperpigmentering 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 rapporterats 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. Behandling av en misstänkt oral överdos ska vara symtomatisk och understödjande.

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 med hög affinitet för prostaglandin FP-receptorn, och sänker det intraokulära trycket genom att öka utflödet av kammervatten 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 korneaceller samt efter topikal okulära administreringar på kaniner.

Pediatrisk 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 pediatrik 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 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 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		Genomsnittlig skillnad ^a	(95 % KI)
N	Genomsnittlig (SF)	N	Genomsnittlig (SF)		
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1, 1,0)

SE = 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. Den 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 tillförelse av travoprost. Kammarvätskekoncentrationerna minskade med en halveringstid på cirka 1,5 timmar.

Distribution

Efter topikal tillförelse 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 plasmakoncentrationer hastigt till under detektionsgränsen 10 pg/ml inom 1 timme. På grund av de låga plasmakoncentrationerna och den snabba elimineringen efter topikal tillförelse 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. 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 för dessa 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 proven (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 råttor, mus och kanin med systemtillförsel. Fynden är relaterade till FP-receptoragonistaktivitet i uterus med tidig embryotalitet, postimplantationsförluster och fetal toxicitet. Hos dräktiga råttor gav systemtillförsel av travoprost under organogenesen (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 råttor 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).

Miljöriskbedömning

Travoprost anses vara en persistent, bioackumulerande och toxisk (PBT) substans. Därför kan en risk för miljön inte uteslutas trots de mycket små mängder travoprost som används av patienter i ögondroppar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol (E1520)
Makrogolglycerolhydroxistearat

Mannitol (E421)
Natriumklorid
Borsyra (E284)
Natriumhydroxid (E524)/saltsyra (E507) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet efter första öppnande av dospåsen: 30 dagar.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Efter påsens första öppnande: Förvara endosbehållaren i dospåsen.

När endosbehållaren har öppnats ska den användas direkt och sedan kasseras

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare (LDPE) fyllda med 0,2 ml lösning. Behållarna ligger i dospåsar av polyeten/aluminium med 5 eller 10 endosbehållare.
Förpackningar om 10, 20, 30, 60 eller 90 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
14th km National Road 1
145 64 Kifisia
Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42055

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN
11.07.2024.