

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML**  
**oogdruppels, oplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 oktober 2022**  
**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Travoprost Teva 40 microgram/ml, oogdruppels, oplossing

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml oplossing bevat 40 microgram travoprost.

Een druppel bevat ongeveer 1,2 microgram travoprost.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 0,15 mg benzalkoniumchloride en 5 mg macrogolglycerol hydroxystearaat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, kleurloze oplossing, met een pH van 5.5-7.0, en een osmolaliteit van 280 mOsmol/kg.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Verlaging van verhoogde intra-oculaire druk bij volwassen patiënten met oculaire hypertensie of openkamerhoekglaucoom (zie rubriek 5.1).

Verlaging van verhoogde intra-oculaire druk bij pediatrische patiënten in de leeftijd 2 maanden tot 18 jaar met oculaire hypertensie of pediatrische openkamerhoekglaucoom (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### **Dosering**

*Gebruik bij volwassenen, inclusief ouderen*

De dosis bedraagt eenmaal daags één druppel Travoprost Teva in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen).

Het beste resultaat wordt behaald wanneer de dosis 's avonds wordt toegediend.

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML**  
**oogdruppels, oplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 oktober 2022**  
**Bladzijde : 2**

Nasolacrimale occlusie of het zachtjes sluiten van het ooglid na toediening wordt aanbevolen. Dit kan de systemische absorptie van oculair toegediende geneesmiddelen verminderen en leiden tot een vermindering van de systemische bijwerkingen.

Indien meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten deze geneesmiddelen met een tussenperiode van minimaal 5 minuten worden toegediend.

Als een dosis wordt vergeten, wordt de behandeling volgens schema voortgezet met de volgende dosis. De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan één druppel in het (de) aangedane oog (ogen).

Wanneer een ander oftalmisch antiglaucoommiddel wordt vervangen door travoprost, moet het gebruik van het andere middel worden stopgezet en de volgende dag met travoprost worden gestart.

#### *Lever- en nierfunctiestoornissen*

Travoprost is bestudeerd bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen en bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring zo laag als 14 ml/min). Een aanpassing van de dosis is niet nodig bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Travoprost Teva kan worden gebruikt bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 maanden tot 18 jaar met dezelfde dosering als bij volwassenen. De gegevens over het gebruik bij de leeftijdsgroep 2 maanden tot 3 jaar (9 patiënten) is beperkt (zie rubriek 5.1).

De veiligheid en werkzaamheid van travoprost bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### **Wijze van toediening**

Voor oculair gebruik.

Voor patiënten die contactlenzen dragen, zie rubriek 4.4

Het beschermende foliezakje moet vlak vóór het eerste gebruik worden verwijderd door de patiënt. Om besmetting van de druppelaar en de oplossing te voorkomen, mag de druppelaar van het flesje niet in contact komen met de oogleden, het omringende gedeelte of andere oppervlakken.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Oogkleur verandering

Travoprost kan de kleur van het oog geleidelijk aan veranderen door het aantal melanosomen

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML**  
**oogdruppels, oplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 oktober 2022**  
**Bladzijde : 3**

(pigmentgranules) in de melanocyten te verhogen. Voordat de behandeling wordt gestart, moeten de patiënten op de hoogte worden gebracht van het feit dat een permanente verandering in de oogkleur zich kan voordoen. Eenzijdige behandeling kan permanente heterochromie tot gevolg hebben. De lange termijn effecten op de melanocyten en de gevolgen daarvan zijn momenteel niet bekend. De verandering in de kleur van de iris gebeurt traag en kan maanden tot jaren onzichtbaar zijn. De verandering in de kleur van het oog is hoofdzakelijk waargenomen in patiënten met meerkleurige irissen, bijv. blauw-bruin, grijs-bruin, geel-bruin en groen-bruin; het werd echter ook waargenomen bij patiënten met bruine ogen. De bruine pigmentatie rond de pupil spreidt zich kenmerkend concentrisch uit naar de periferie van de aangedane ogen, maar de hele iris of delen ervan kunnen bruiner worden. Na stopzetting van de behandeling, werd er geen verdere toename van het bruine pigment in de iris waargenomen.

Verandering van de periorbitale huid en oogleden

In gecontroleerde klinische studies werd donkere verkleuring van de periorbitale huid en/of de oogleden in associatie met het gebruik van travoprost gerapporteerd in 0,4% van de patiënten. Verandering van de periorbitale huid en oogleden waaronder een ooglidsulcus zijn ook voorgekomen bij het gebruik van prostaglandine analogen.

Travoprost kan de wimpers van het (de) behandelde oog (ogen) geleidelijk aan veranderen. Deze veranderingen werden bij ongeveer de helft van de patiënten in klinische studies waargenomen en omvatten: toename van lengte, dikte, pigmentatie en/of van het aantal wimpers. Het mechanisme van de veranderingen van de wimpers en hun gevolgen op lange termijn zijn momenteel niet bekend.

Uit studies bij apen is gebleken dat travoprost een kleine vergroting van ooglidspleet veroorzaakte. Dit effect werd echter niet waargenomen tijdens de klinische studies en wordt beschouwd als zijnde soortspecifiek.

Er is geen ervaring met travoprost bij inflammatoire oogaandoeningen, noch bij neovasculair, gesloten kamerhoek-, nauwe kamerhoek- of aangeboren glaucoom en slechts beperkte ervaring bij thyroïd-gerelateerde oogaandoeningen, openkamerhoekglaucoom in pseudofake patiënten en bij pigmentair of pseudoexfoliatief glaucoom. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met actieve intra-oculaire inflammatie.

Afake patiënten

Maculair oedeem is voorgekomen tijdens de behandeling met prostaglandine F2 $\alpha$  analogen. Voorzichtigheid is geboden wanneer travoprost wordt gebruikt bij afake patiënten, pseudofake patiënten met een gescheurd achterste lenskapsel of voorste oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïd macula-oedeem.

Iritis/uveïtis

Bij patiënten met bekende predisponerende risicofactoren voor iritis/uveïtis kan travoprost met voorzichtigheid worden gebruikt.

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML**  
**oogdruppels, oplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 oktober 2022**  
**Bladzijde : 4**

Contact met de huid

Contact van travoprost met de huid moet worden vermeden aangezien transdermale resorptie van travoprost werd aangetoond bij konijnen.

Prostaglandinen en prostaglandine-analogen zijn biologisch actieve materialen die via de huid geabsorbeerd kunnen worden. Vrouwen die zwanger zijn of zwanger proberen te raken, moeten passende voorzorgsmaatregelen treffen om direct contact met de inhoud van het flesje te vermijden. Mocht er toch contact zijn met een aanzienlijke hoeveelheid van de inhoud van het flesje, dan moet het blootgestelde gebied onmiddellijk grondig worden gereinigd.

Contactlenzen

Patiënten moeten geïnstrueerd worden om vóór toediening van travoprost hun contactlenzen te verwijderen en na indruppeling van de dosis 15 minuten te wachten voordat zij hun contactlenzen weer kunnen indoen.

Pediatrische patiënten

Gegevens over werkzaamheid en veiligheid in de leeftijdsgroep 2 maanden tot 3 jaar (9 patiënten) is beperkt (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar over gebruik bij kinderen jonger dan 2 maanden.

Bij kinderen jonger dan 3 jaar die lijden aan PCG (primair congenitaal glaucoom) of een operatie (zoals trabeculotomie/goniotomie) ondergaan blijft de eerstelijnsbehandeling staan.

Er zijn over de pediatrische populatie geen gegevens over lange termijn veiligheid beschikbaar.

Hulpstoffen:

*Benzalkoniumchloride*

Er is gemeld dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en invloed kan hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak.

Benzalkoniumchloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is.

In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. U moet uw contactlenzen uit doen voordat u dit middel gebruikt en deze pas 15 minuten daarna weer indoen.

*Macrogolglycerol hydroxystearaat*

Kan huidreacties veroorzaken.

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML**  
oogdruppels, oplossing

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 oktober 2022**  
**Bladzijde : 5**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### ***Vrouwen in de vruchtbare levensfase/anticonceptie***

Travoprost mag niet worden gebruikt door vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij afdoende anticonceptieve maatregelen zijn genomen (zie rubriek 5.3).

##### ***Zwangerschap***

Travoprost heeft schadelijke farmacologische effecten op de zwangerschap en/of de foetus/het pasgeboren kind. Travoprost dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

##### ***Borstvoeding***

Het is niet bekend of travoprost uit de oogdruppels wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk. In dierproeven is wel uitscheiding van travoprost en metabolieten in moedermelk aangetoond. Het gebruik van travoprost wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven.

##### ***Vruchtbaarheid***

Er zijn geen gegevens over het effect van travoprost op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierstudies laten geen effect van travoprost zien op de vruchtbaarheid bij doseringen van meer dan 250 keer de maximale aanbevolen humane oculaire dosis.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Travoprost heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, echter zoals met elke oogdruppel kunnen tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Als de patiënt na het indruppelen wazig ziet, moet hij/zij wachten tot het gezichtsvermogen weer is hersteld alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies met travoprost kwamen bij de patiënten oculaire hyperemie en iris hyperpigmentatie het meest voor, respectievelijk 20% en 6%.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen zijn verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketing data van travoprost.

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML**  
oogdruppels, oplossing

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : Productinformatie

**Datum : 25 oktober 2022**  
**Bladzijde : 6**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Soms	overgevoeligheid, seizoensgebonden allergie
<b>Psychische aandoeningen</b>	Niet bekend	depressie, angst, slapeloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Soms	hoofdpijn
	Zelden	duizeligheid, gezichtsvelduitval, dysgeusie
<b>Oogaandoeningen</b>	Zeer vaak	oculaire hyperemie
	Vaak	iris hyperpigmentatie, oogpijn, ongemak in het oog, droog oog, oog pruritus, oogirritatie
	Soms	cornea-erosie, uveïtis, iritis, keratitis, voorste-oogkamerontsteking, keratitis, keratitis punctata, fotofobie, oogafscheiding, blefaritis, erytheem van het ooglid, periorbitaal oedeem, ooglid pruritus, scherpzien gereduceerd, gezichtsvermogen wazig, traanproductie verhoogd, conjunctivitis, ectropion, cataract, schilferige ooglidrand, groei van de wimpers
	Zelden	iridocyclitis, oftalmische herpes simplex, oogontsteking, fotopsie, eczeem van oogleden, conjunctivaal oedeem, halogezicht, conjunctivale follikels, ooghypo-esthesie, trichiasis, meibomklierontsteking, voorste-oogkamerpigmentatie, mydriase, asthenopie, wimperverkleuring, wimperverdikking
	Niet bekend	macula-oedeem, ooglidsulcus verdiept
<b>Oor- en evenwichtsaandoeningen</b>	Niet bekend	vertigo, tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>	Soms	hartkloppingen
	Zelden	onregelmatige hartslag, verminderde hartslag
	Niet bekend	borstkaspijn, bradycardie, tachycardie, artimie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Zelden	diastolische bloeddruk verlaagd, systolische bloeddruk verhoogd, hypotensie, hypertensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Soms	hoesten, neusverstopping, keelirritatie
	Zelden	dyspnoea, astma, luchtwegaandoening, orofaryngeale pijn, dysfonie, allergische rhinitis, nasale droogheid
	Niet bekend	astma verergerd, bloedneus
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Zelden	peptisch ulcus gereactiveerd, maagdarmstelselaandoening, constipatie, droge mond
	Niet bekend	diarree, buikpijn, misselijkheid, braken

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML**  
**oogdruppels, oplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 oktober 2022**  
**Bladzijde : 7**

<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Soms	huidhyperpigmentatie (periculaire), verkleuring van de huid, haartextuur abnormaal, hypertrichose
	Zelden	allergische dermatitis, contactdermatitis, erytheem, rash, haarkleurverandering, madarose
	Niet bekend	pruritus, abnormale haargroei
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Zelden	skeletspierstelselpijn, artralgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Niet bekend	dysurie, urinaire incontinentie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zelden	asthenie
<b>Onderzoeken</b>	Niet bekend	verhoging in prostaat specifiek antige

#### Pediatische populatie

In een drie maanden durende fase 3- studie en een 7 dagen durende farmacokinetische studie waarin 102 pediatische patiënten blootgesteld werden aan travoprost zijn de soort en karakteristieken van de gerapporteerde bijwerkingen gelijk aan die geobserveerd zijn bij volwassenen. De korte termijn veiligheidsprofielen bij verschillende pediatische subgroepen waren ook gelijk (zie rubriek 5.1). De meest voorkomende bijwerking bij de pediatische populatie zijn oculair hyperemie (16,9%) en groei van de wimpers (6,5%). In een gelijkende drie maanden studie bij volwassenen kwamen deze bijwerkingen respectievelijk 11,4% en 0,0% voor.

Bijkomende eenmalige bijwerkingen bij pediatische patiënten in een drie maanden onderzoek (n=77) vergeleken met een gelijk onderzoek bij volwassenen (n=185) waren erytheem van het ooglid, keratitis, traanproductie verhoogd en fotofobie gerapporteerd bij 1,3% vs. 0,0% van de volwassenen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Een topische overdosis treedt waarschijnlijk niet op of wordt niet met toxiciteit in verband gebracht. Een topische overdosis travoprost kan uit het oog/de ogen worden gespoeld met lauwwarm water. Een vermoedelijke orale inname moet symptomatisch en ondersteunend worden behandeld.

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML**  
**oogdruppels, oplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 oktober 2022**  
**Bladzijde : 8**

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologica–antiglaucoompreparaten en miotica–prostaglandine-analogen, ATC-code: S01E E04

#### Werkingsmechanisme

Travoprost, een prostaglandine F2 $\alpha$  analoog, is een bijzonder selectieve, volledige agonist die een hoge affiniteit heeft voor de prostaglandine FP-receptor. Het vermindert de intraoculaire druk door verbetering van de uitstroom van kamervocht via het trabeculaire netwerk en de uveosclerale route. De verlaging van de intra-oculaire druk bij de mens begint binnen ongeveer 2 uur na toediening en het maximale effect wordt na 12 uur bereikt. Een significante verlaging van de intraoculaire druk blijft meer dan 24 uur na een enkele dosis gehandhaafd.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een klinische studie werd, bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie die eenmaal daags 's avonds behandeld werden met travoprost een verlaging van de intraoculaire druk waargenomen van 8 tot 9 mmHg (ongeveer 33%) vanaf de uitgangswaarde van 24 tot 26 mmHg. Gegevens over de aanvullende toediening van travoprost bij timolol 0,5% en beperkte gegevens bij brimonidine 0,2% werden verzameld tijdens klinische studies die het additieve effect van travoprost bij deze glaucoomgeneesmiddelen aantoonde. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het aanvullende gebruik bij andere oculaire drukverlagende geneesmiddelen.

#### Secundaire farmacologie

Na 7 dagen topische oculaire toediening (eenmaal daags 1,4 microgram) geeft travoprost bij konijnen een significante verhoging van de doorbloeding van het uiteinde van de nervus opticus.

#### Pediatrische populatie

De werkzaamheid van travoprost bij kinderen vanaf 2 maanden tot minder dan 18 jaar oud werd aangetoond in een 12 weken durende, dubbelblinde klinische studie van travoprost in vergelijking met timolol bij 152 patiënten met oculaire hypertensie of pediatrisch glaucoom. De patiënten kregen ofwel travoprost 0,004% eenmaal daags of timolol 0,5% (of 0,25% voor patiënten jonger dan 3 jaar oud) tweemaal daags. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering in intraoculaire druk (IOD) vanaf de uitgangswaarde op week 12 van de studie. De gemiddelde IOD-verlaging in de travoprost-en timolol-groepen waren vergelijkbaar (zie tabel 1). Bij de leeftijdsgroepen 3 tot <12 jaar (n = 36) en 12 tot 18 jaar (n = 26) was op week 12 de gemiddelde IOD-verlaging in de travoprost-groep vergelijkbaar met die in de timolol-groep. De gemiddelde IOD-verlaging op week 12 in de leeftijdsgroep 2 maanden tot <3 jaar was 1,8 mmHg in de travoprost-groep en 7,3 mmHg in de timolol-groep. IOD-verlagingen voor deze groep werden gebaseerd op slechts 6 patiënten in de timolol-groep en 9 patiënten in de travoprost-groep waarbij 4 patiënten in de travoprost-groep versus 0 patiënten in de timolol-groep geen relevant gemiddelde IOD-verlaging op week 12 hadden. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 2 maanden.



**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML**  
oogdruppels, oplossing

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 oktober 2022**  
**Bladzijde : 9**

Het effect op de IOD werd waargenomen na de tweede week van behandeling en werd consistent behouden gedurende de hele periode van 12 weken van de studie voor alle leeftijdsgroepen.

Tabel 1 – Vergelijking van gemiddelde IOD wijziging t.o.v. baseline (mmHg) in week 12

Travoprost		Timolol		Gemiddeld verschil <sup>a</sup>	(95% CI)
N	Gemiddelde (SF)	N	Gemiddelde (SF)		
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1, 1,0)

SF = Standaard Fout; CI = Confidentie Interval;

a Gemiddeld verschil is Travoprost –Timolol. Schatting gebaseerd op de kleinste-kwadraten-gemiddelden, afgeleid van een statistisch model dat rekening houdt met gecorreleerde IOD-metingen in de patiënt waar de primaire diagnose en uitgangswaarde van IOD -stratum in het model passen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### **Absorptie**

Travoprost is een ester “prodrug”. Het wordt geabsorbeerd door de cornea waar de isopropylester tot het werkzame vrije zuur wordt gehydrolyseerd. Studies bij konijnen hebben piekconcentraties van het vrije zuur in kamerwater aangetoond van 20 ng/ml, één tot twee uur na lokale toediening van travoprost. De concentraties in het kamerwater verminderden met een halfwaardetijd van ongeveer 1,5 uur.

### **Distributie**

Na topische oculaire toediening van travoprost aan gezonde vrijwilligers werd een lage systemische blootstelling aan het werkzame vrije zuur aangetoond. Piekplasmaconcentraties van het werkzame vrije zuur van 25 pg/ml of minder werden waargenomen tussen 10 en 30 minuten na toediening. Daarna verminderden de plasmawaarden binnen 1 uur na toediening snel tot onder de kwantificatie limiet van 10 pg/ml. Vanwege de lage plasmaconcentraties en de snelle eliminatie na topische toediening, kon de eliminatie halfwaardetijd van het werkzame vrije zuur niet worden vastgesteld bij de mens.

### **Biotransformatie**

Metabolisme is de belangrijkste eliminatieroute van travoprost en van het werkzame vrije zuur. De systemische metabole routes zijn vergelijkbaar met die van endogeen prostaglandine F<sub>2α</sub> die gekenmerkt worden door reductie van de 13-14 dubbele binding, oxidatie van de 15-hydroxyl en β-oxidatieve splitsingen van de bovenste keten.

### **Eliminatie**

Het vrije zuur van travoprost en zijn metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Travoprost werd bestudeerd bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen en bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring zo laag als 14 ml/min). Bij

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML**  
**oogdruppels, oplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 oktober 2022**  
**Bladzijde : 10**

deze patiënten is een aanpassing van de dosis niet nodig.

### **Pediatrische patiënten**

Een farmacokinetische studie bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 maanden tot <18 jaar toonde een zeer lage plasmablootstelling aan travoprost vrij zuur, met concentraties van minder dan de 10 pg/ml kwantificatielimiet van de gehaltesbepaling (LOQ) tot 54,5 pg/ml. In 4 voorafgaande systemische farmacokinetische studies bij volwassenen varieerde de travoprost vrij zuur plasmaconcentraties van LOQ tot 52,0 pg/ml. De meeste plasmagegevens van alle studies waren niet-kwantificeerbaar. Hierdoor konden er geen statistische vergelijkingen van systemische blootstelling in alle leeftijdsgroepen gemaakt worden. De algemene trend laat zien dat plasmablootstelling aan travoprost vrij zuur na lokale toediening van travoprost extreem laag is in alle leeftijdsgroepen die werden geëvalueerd.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In oculaire toxiciteitstudies bij apen bleek een tweemaal daagse toediening van een dosis van 0,45 microgram travoprost tot een vergroting van de ooglidspleet te zorgen. Topische oculaire toediening van travoprost bij apen in concentraties tot 0,012% in het rechteroog, tweemaal daags gedurende een jaar, had geen systemische toxiciteit tot gevolg.

Reproductietoxiciteitstudies werden via systemische weg verricht bij ratten, muizen en konijnen. De bevindingen zijn gerelateerd aan de activiteit van de FP receptor agonist in de uterus met vroegtijdige embryoletaliteit, vruchtverlies na de implantatie, foetotoxiciteit. Bij drachtige ratten resulteerde de systemische toediening van travoprost gedurende de periode van organogenese in doseringen die meer dan 200 keer zo hoog waren als de klinische dosis, in een verhoogde incidentie van misvormingen. Er werden lage niveaus van radioactiviteit gemeten in het vruchtwater en in de foetale weefsels bij drachtige ratten die <sup>3</sup>H-travoprost kregen toegediend. Reproductie- en ontwikkelingsstudies hebben een potent effect op vruchtverlies aangetoond, in hoge mate bij ratten en muizen (respectievelijk 180 pg/ml en 30 pg/ml plasma) bij blootstellingen van 1,2 tot 6 keer de klinische blootstelling (tot 25 pg/ml).

#### Environmental Risk Assessment (ERA)

Travoprost wordt beschouwd als een persistente, bioaccumulerende en toxische (PBT) stof. Ondanks de zeer kleine hoeveelheden travoprost die door patiënten in oogdruppels worden gebruikt, kan daarom een risico voor het milieu niet worden uitgesloten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Benzalkoniumchloride oplossing  
Macrogolglycerol hydroxystearaat (Cremophor RH40)

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML**  
oogdruppels, oplossing

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 oktober 2022**  
**Bladzijde : 11**

Trometamol  
Dinatriumedetaat  
Boorzuur (E284)  
Mannitol (E421)  
Natriumhydroxide (voor het instellen van de pH)  
Gezuiverd water

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet bekend

Er werden specifieke *in-vitro* interactiestudies uitgevoerd met Travoprost Teva en geneesmiddelen die thiomersal bevatten. Er werd geen precipitatie waargenomen.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Weggoeien 4 weken na eerste opening

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren voor eerste gebruik: Bewaar het flesje in het zakje ter bescherming tegen vocht.  
Bewaren na eerste gebruik: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

5 ml doorschijnend polypropyleen flesje met doorschijnend LDPE druppelaar, een witte HDPE draaidop en veiligheidsstrip. Het flesje zit in een PET/Al/PE zakje.

Elk flesje bevat 2,5 ml oplossing

Verpakkingsgrootten: 1, 3 of 6 flesjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Er dient te worden opgemerkt dat travoprost wordt beschouwd als een PBT-stof (zie rubriek 5.3).

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**TRAVOPROST TEVA 40 MICROGRAM/ML**  
oogdruppels, oplossing

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 oktober 2022**  
**Bladzijde : 12**

Teva Nederland B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Travoprost Teva 40 microgram/ml, oogdruppels, oplossing          RVG 112273

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 30 juni 2014  
Datum van laatste verlenging: 23 maart 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 5.3 en 6.6: 11 januari 2023.

1022.9v.FN