

TRAVOPROST RATIOPHARM 40 MICROGRAM/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Travoprost ratiopharm 40 microgram/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml oplossing bevat 40 microgram travoprost.

Een druppel bevat ongeveer 1,2 microgram travoprost.

Hulpstoffen met bekend effect

Iedere ml oplossing bevat 0,15 mg benzalkoniumchloride en 5 mg macrogolglycerolhydroxystearaat.

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 pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 maanden tot < 18 jaar met oculaire hypertensie of pediatrie glaucoom (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 ratiopharm in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen).

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

TRAVOPROST RATIOPHARM 40 MICROGRAM/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

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 antiglaucomgeneesmiddel wordt vervangen door travoprost, moet het gebruik van het andere geneesmiddel worden stopgezet en de volgende dag met travoprost worden gestart.

Lever- en nierfunctiestoornissen

Travoprost ratiopharm werd 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 ratiopharm kan bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 maanden tot < 18 jaar in dezelfde dosering gebruikt worden als bij volwassenen. Er zijn echter beperkte gegevens beschikbaar in de leeftijdsgroep van 2 maanden tot < 3 jaar (9 patiënten) (zie rubriek 5.1).

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

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Zie rubriek 4.4 voor patiënten die contactlenzen dragen.

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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oogkleurverandering

TRAVOPROST RATIOPHARM 40 MICROGRAM/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

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

Periorbitale en ooglidveranderingen

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. Periorbitale en ooglidveranderingen, waaronder verdieping van de ooglidsulcus, werden ook gezien bij 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, geslotenkamerhoek-, nauwekamerhoek- of aangeboren glaucoom en slechts beperkte ervaring bij thyroïd-gerelateerde oogaandoeningen, openkamerhoekglaucoom in pseudofake patiënten en bij pigmentair of pseudoexfoliatief glaucoom. Voorzichtigheid is dan ook geboden wanneer travoprost wordt gebruikt bij patiënten met een actieve intra-oculaire ontsteking.

Afake patiënten

Macula-oedeem werd gemeld tijdens de behandeling met prostaglandine F2 α -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 dient travoprost met voorzichtigheid te worden gebruikt.

TRAVOPROST RATIOPHARM 40 MICROGRAM/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

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 vóór toediening van travoprost hun contactlenzen te verwijderen en 15 minuten te wachten na indruppeling van de dosis voordat zij hun contactlenzen weer kunnen inzetten.

Pediatische patiënten

De werkzaamheid- en veiligheidsgegevens in de leeftijdsgroep van 2 maanden tot < 3 jaar (9 patiënten) zijn beperkt (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 2 maanden.

Bij kinderen < 3 jaar oud die voornamelijk last hebben van PCG (primair congenitaal glaucoom), blijft een operatie (bijv. trabeculotomie/goniotomie) de eerstelijnsbehandeling.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn bij pediatische patiënten.

Hulpstoffen

Benzalkoniumchloride

Van benzalkoniumchloride is gemeld dat het oogirritatie en droge ogen kan veroorzaken en dat het de traanfilm en het hoornvliesoppervlak kan aantasten. Contact met zachte contactlenzen dient te worden vermeden.

Patiënten moeten onder controle staan bij langdurig gebruik.

Benzalkoniumchloride kan opgenomen worden door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. De patiënt moet de contactlenzen uitdoen voor gebruik van dit geneesmiddel en mag ze na 15 minuten weer indoen.

Macrogolglycerolhydroxystearaat

Dit middel kan huidreacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

TRAVOPROST RATIOPHARM 40 MICROGRAM/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

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 de effecten van travoprost op de vruchtbaarheid bij mensen. In dieronderzoek werd geen effect van travoprost aangetoond op de vruchtbaarheid bij doses van meer dan 250 keer de maximale aanbevolen oculaire dosis bij mensen.

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

Travoprost heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals echter 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 waren de meest gemelde bijwerkingen oculaire hyperemie en irishyperpigmentatie, die voorkwamen bij respectievelijk 20% en 6% van de patiënten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere

TRAVOPROST RATIOPHARM 40 MICROGRAM/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen werden verkregen uit klinische onderzoeken en post-marketinggegevens met travoprost.

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immuunsysteemaandoeningen | Soms | overgevoeligheid, seizoensgebonden allergie |
| Psychische stoornissen | Niet bekend | depressie, angst, slapeloosheid |
| Zenuwstelselaandoeningen | Soms | hoofdpijn |
| | Zelden | duizeligheid, gezichtsvelduitval, dysgeusie |
| Oogaandoeningen | Zeer vaak | oculaire hyperemie |
| | Vaak | irishyperpigmentatie, oogpijn, ongemak in het oog, droog oog, oogpruritus, oogirritatie |
| | Soms | cornea-erosie, uveïtis, iritis, voorste oogkamerontsteking, keratitis, keratitis punctata, fotofobie, oogafscheiding, blefaritis, erytheem van het ooglid, periorbitaal oedeem, oogledenjeuk, 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, ooghyposthesie, trichiasis, meibomklierontsteking, voorste oogkamerpigmentatie, mydriase, asthenopie, wimperverkleuring, wimperverdikking |
| | Niet bekend | macula-oedeem, ooglidsulcus verdiept |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Niet bekend | vertigo, tinnitus |
| Hartaandoeningen | Soms | hartkloppingen |
| | Zelden | hartfrequentie onregelmatig, hartfrequentie verlaagd |
| | Niet bekend | borstkaspijn, bradycardie, tachycardie, aritmie |
| Bloedvataandoeningen | Zelden | bloeddruk diastolisch verlaagd, bloeddruk systolisch verhoogd, hypotensie, hypertensie |
| | Soms | hoesten, neusverstopping, keelirritatie |

TRAVOPROST RATIOPHARM 40 MICROGRAM/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

| | | |
|------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zelden | dyspneu, astma, luchtwegaandoening, orofaryngeale pijn, dysfonie, allergische rhinitis, nasale droogheid |
| | Niet bekend | astma verergerd, bloedneus |
| Maagdarmsstelsel-aandoeningen | Zelden | peptisch ulcus gereactiveerd, maagdarmsstelselaandoening, constipatie, droge mond |
| | Niet bekend | diarree, abdominale pijn, nausea, braken |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Soms | huidhyperpigmentatie (perioculair), huidverkleuring, haartextuur abnormaal, hypertrichose |
| | Zelden | dermatitis allergisch, contactdermatitis, erytheem, rash, haarkleurverandering, madarose |
| | Niet bekend | pruritus, haargroei abnormaal |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Zelden | skeletspierstelselpijn, artralgie |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Niet bekend | dysurie, urine incontinentie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zelden | asthenie |
| Onderzoeken | Niet bekend | prostaatspecifiek-antigeen verhoogd |

Pediatrische patiënten

In een 3 maanden durende fase 3-studie en een 7 dagen durende farmacokinetische studie, waarbij 102 pediatrische patiënten blootgesteld werden aan travoprost, waren de soorten en kenmerken van de gerapporteerde bijwerkingen vergelijkbaar met wat er werd waargenomen bij volwassen patiënten. De kortetermijnveiligheidsprofielen in de verschillende pediatriche subgroepen waren ook vergelijkbaar (zie rubriek 5.1). De meest frequent gemelde bijwerkingen bij pediatriche patiënten waren oculaire hyperemie (16,9%) en groei van de wimpers (6,5%). In een gelijkaardige 3 maanden durende studie bij volwassen patiënten traden deze bijwerkingen op met een incidentie van respectievelijk 11,4% en 0,0%.

Aanvullende bijwerkingen gemeld bij pediatriche patiënten in de 3 maanden durende pediatriche studie (n=77) in vergelijking met een gelijkaardige studie bij volwassenen (n=185) waren erytheem van het ooglid, keratitis, verhoogde traanproductie en fotofobie, alle gerapporteerd als eenmalig voorval met een incidentie van 1,3% versus 0,0% bij 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.

TRAVOPROST RATIOPHARM 40 MICROGRAM/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Travoprost, een prostaglandine F_{2α}-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 patiënten

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)

TRAVOPROST RATIOPHARM 40 MICROGRAM/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

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.

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 | | | |
|------------|-----------------|---------|-----------------|---------------------------------|-------------|
| N | Gemiddelde (SA) | N | Gemiddelde (SA) | Gemiddeld verschil ^a | (95% BI) |
| 53 | -6,4 (1,05) | 60 | -5,8 (0,96) | -0,5 | (-2,1; 1,0) |

SA = Standaardafwijking; BI = betrouwbaarheidsinterval;
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/l of minder werden waargenomen tussen 10 en 30 minuten na toediening. Daarna verminderden de plasmawaarden binnen 1 uur na toediening snel tot onder de kwantificatielimit 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

TRAVOPROST RATIOPHARM 40 MICROGRAM/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

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_{2α} 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 deze patiënten is een aanpassing van de dosis niet nodig.

Pediatrie patiënten

Een farmacokinetische studie bij pediatrie 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 kwantificatielimit van de gehaltebepaling (LOQ) tot 54,5 pg/ml. In 4 voorafgaande systemische farmacokinetische studies bij volwassenen varieerde de travoprost vrijzuurplasmaconcentraties 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-receptoragonist 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 ³H-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.

TRAVOPROST RATIOPHARM 40 MICROGRAM/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchlorideoplossing
Macrogolglycerolhydroxystearaat (Cremophor RH40)
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 ratiopharm en geneesmiddelen die thiomersal bevatten. Er werd geen bewijs van precipitatie waargenomen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Weggooiden 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.

TRAVOPROST RATIOPHARM 40 MICROGRAM/ML
oogdruppels, oplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

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

Ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Duitsland

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

Travoprost ratiopharm 40 microgram/ml, oogdruppels, oplossing RVG 112274

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 30 mei 2014

Datum van laatste verlenging: 23 maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.1, 4.2, 4.4 t/m 4.8, 5.1 t/m 5.3 en 6.6:
11 januari 2023.

1022.7v.LD