

## **1. IME ZDRAVILA**

TRAVATAN 40 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml raztopine vsebuje 40 mikrogramov travoprost.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml raztopine vsebuje polikvaternij-1 (POLYQUAD) 10 mikrogramov, propilenglikol 7,5 mg, makrogolglicerol hidroksistearat 2 mg (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

kapljice za oko, raztopina (kapljice za oko)

bistra, brezbarvna raztopina

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Znižanje zvišanega očesnega tlaka pri odraslih bolnikih z očesno hipertenzijo ali glavkomom z odprtim zakotjem (glejte poglavje 5.1).

Znižanje zvišanega očesnega tlaka pri pediatričnih bolnikih od 2 mesecev do < 18 let starosti z očesno hipertenzijo ali pediatričnim glavkomom (glejte poglavje 5.1).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

#### Uporaba pri odraslih, vključno s starejšo populacijo

Odmerek je ena kapljica zdravila TRAVATAN v veznično vrečko prizadetega očesa (oči) enkrat na dan. Optimalen učinek dosežemo, če zdravilo uporabljamo zvečer.

Priporočamo, da bolnik po uporabi zdravila zapre nazolakrimalni kanal ali pa nežno pripre veko. Tako lahko zmanjša sistemsko absorpcijo in sistemske neželene učinke okularno uporabljenih zdravil.

Če bolnik sočasno uporablja več topikalnih očesnih zdravil, naj jih uporabi z razmikom najmanj 5 minut (glejte poglavje 4.5).

Če si bolnik pozabi vkapati posamezen odmerek zdravila, naj zdravljenje nadaljuje z naslednjim rednim odmerkom. Odmerek ne sme biti večji od ene kapljice v prizadeto oko (oči) na dan.

Pri prehodu z drugega očesnega zdravila proti glavkomu na zdravilo TRAVATAN naj bolnik preneha jemati prvo zdravilo in začne uporabljati TRAVATAN naslednji dan.

#### Jetrna ali ledvična okvara

TRAVATAN so raziskovali pri bolnikih z blago do hudo jetrno okvaro in pri tistih z blago do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina le 14 ml/min). Prilagoditev odmerka pri teh bolnikih ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

#### Pediatrična populacija

Zdravilo TRAVATAN se lahko uporablja pri pediatričnih bolnikih od 2 mesecev do < 18 let starosti z isto shemo odmerjanja kot pri odraslih, vendar so podatki za starostno skupino od 2 mesecev do < 3 let (9 bolnikov) omejeni (glejte poglavje 5.1).

Varnost in učinkovitosti zdravila TRAVATAN pri otrocih, mlajših od 2 mesecev, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Za okularno uporabo.

Za bolnike, ki nosijo kontaktne leče, glejte poglavje 4.4.

Bolnik naj odstrani zaščitni omot tik pred prvo uporabo. Da prepreči kontaminacijo vrha kapalnega vsebnika in raztopine, mora paziti, da se pri vkapanju zdravila s kapalnim delom vsebnika ne dotakne vek, kože v bližini ali drugih površin.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sprememba barve oči

Zdravilo TRAVATAN lahko postopoma spremeni barvo oči, saj poveča število melanosomov (pigmentnih zrn) v melanocitih. Pred začetkom zdravljenja morate bolnika opozoriti na možnost trajne spremembe barve oči. Zdravljenje le enega očesa lahko povzroči trajno heterokromijo. Dolgoročni učinki zdravila na melanocyte in njihove morebitne posledice še niso znani. Sprememba barve šarenice nastopi počasi in morda ne bo opazna še več mesecev ali let. Spremembo barve oči so ugotavljali predvsem pri bolnikih z večbarvno šarenico, npr. modro-rjavo, sivo-rjavo, rumeno-rjavo in zeleno-rjavo, opazali pa so jo tudi pri bolnikih z rjavimi očmi. Običajno se rjava barva okoli zenice v prizadetem očesu koncentrično razširi proti periferiji, vendar lahko postane šarenica v celoti ali delno bolj rjava. Po prekinitvi zdravljenja niso opazali nadaljnjega povečevanja količine rjavega pigmenta v šarenici.

#### Periorbitalne spremembe in spremembe očesnik vek

V kontroliranih kliničnih preskušanjih so pri 0,4 % bolnikov poročali o potemnitvi kože okoli očesa, potemnitvi kože vek ali obojega ob uporabi zdravila TRAVATAN. Pri analogih prostaglandina so opazili periorbitalne spremembe in spremembe vek, vključno s poglobitvijo sulkusa očesne veke.

Zdravilo TRAVATAN lahko postopoma spremeni trepalnice zdravljenega očesa (oči). Pri približno polovici bolnikov v kliničnih preskušanjih so ugotavljali naslednje spremembe: podaljšanje, odebelitev, potemnitev in/ali povečanje števila trepalnic. Mehanizem nastanka teh sprememb trepalnic in njihove dolgoročne posledice še niso znani.

Študije na opicah so pokazale, da povzroči TRAVATAN blago povečanje palpebralne fisure, vendar tega učinka niso opazili v kliničnih preskušanjih pri človeku in menijo, da je specifičen za živalsko vrsto.

Ni izkušenj z uporabo zdravila TRAVATAN pri vnetnih očesnih boleznih niti pri neovaskularnem glavkomu, glavkomu z zaprtim zakotjem, glavkomu z ozkim zakotjem, ali pri kongenitalnem glavkomu. Izkušnje z uporabo tega zdravila pri prizadetosti oči zaradi bolezni ščitnice, glavkoma z odprtim zakotjem pri psevdofakičnih bolnikih ter pri pigmentnem ali psevdoeksfoliativnem glavkomu pa so omejene. Zato morate zdravilo TRAVATAN uporabljati previdno pri bolnikih z akutnim intraokularnim vnetjem.

#### Afakični bolniki

Med zdravljenjem z analogi prostaglandina  $F_{2\alpha}$  so poročali o makularnem edemu. Priporočamo previdnost pri uporabi zdravila TRAVATAN pri afakičnih bolnikih, psevdofakičnih bolnikih z raztrgano posteriorno lečno kapsulo ali z lečo v sprednjem prekatu ali pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem.

#### Iritis/uveitis

Pri bolnikih z znanimi predispozicijskimi dejavniki tveganja za nastanek iritisa ali uveitisa morate zdravilo TRAVATAN uporabljati previdno.

#### Stik s kožo

Bolnik se mora izogibati stiku kože z zdravilom TRAVATAN, saj so pri kuncih dokazali, da se travoprost absorbira transdermalno.

Prostaglandini in analogi prostaglandinov so biološko aktivne snovi, ki se lahko absorbirajo skozi kožo. Nosečnice ali ženske, ki skušajo zanositi, morajo uporabljati ustrezne previdnostne ukrepe, da preprečijo neposreden stik z vsebino kapalnega vsebnika. V malo verjetnem primeru stika z večjim delom vsebine kapalnega vsebnika je treba nemudoma temeljito očistiti izpostavljeni predel.

#### Kontaktne leče

Bolnikom svetujte, naj kontaktne leče odstranijo pred uporabo zdravila TRAVATAN in po uporabi počakajo še 15 minut, preden si jih spet vstavijo.

#### Pomožne snovi

Zdravilo TRAVATAN vsebuje propilenglikol, ki lahko povzroči draženje kože.  
Zdravilo TRAVATAN vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat, ki lahko povzroči kožne reakcije.

#### Pediatrična populacija

Podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila pri starostni skupini od 2 mesecev do < 3 let (9 bolnikov) so omejeni (glejte poglavje 5.1). Podatkov pa ni na voljo za otroke, mlajše od 2 mesecev.

Pri otrocih starosti < 3 let, ki imajo predvsem PCG (primarni kongenitalni glavkom), je zdravljenje prve izbire še vedno kirurški poseg (npr. trabekulotomija/goniotomija).

Dolgoročni podatki o varnosti zdravila za pediatrično populacijo niso na voljo.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Zdravila TRAVATAN ne smejo uporabljati ženske v rodni dobi, ki bi lahko zanosile, če ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 5.3).

### Nosečnost

Travoprost ima škodljive farmakološke učinke na nosečnost in/ali plod oziroma novorojenega otroka. Zdravila TRAVATAN ne smete uporabljati pri nosečnicah, če to ni nujno.

### Dojenje

Ni znano, ali se travoprost iz kapljic za oko izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se travoprost in njegovi presnovki izločajo v mleko samic. Uporaba zdravila TRAVATAN pri doječih materah ni priporočljiva.

### Plodnost

Ni podatkov o učinkih zdravila TRAVATAN na plodnost pri človeku. Študije na živalih niso pokazale učinka travoprosta na plodnost pri odmerkih, ki so bili 250-krat večji od največjega priporočenega očesnega odmerka pri človeku.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo TRAVATAN nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kot pri vseh kapljicah za oko lahko začasno zamegljen vid ali druge motnje vida vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Če ima po vkapanju kapljic bolnik zamegljen vid, mora počakati, da se mu vid zbistri, preden sme voziti ali upravljati stroje.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila zdravila

V kliničnih preskušanjih z zdravilom TRAVATAN sta bila najpogostejša neželena učinka očesna hiperemija in hiperpigmentacija šarenice, ki sta se pojavila pri 20 % oziroma 6 % bolnikov.

### Tabelarni pregled neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki so razvrščeni v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) ali neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki so bili ugotovljeni v kliničnih študijah in iz podatkov v obdobju trženja zdravila TRAVATAN.

| Razvrstitev po organskih sistemih | Pogostnost | Neželeni učinek                           |
|-----------------------------------|------------|-------------------------------------------|
| Bolezni imunskega sistema         | občasni    | preobčutljivost, sezonske alergije        |
| Psihiatrične motnje               | neznana    | depresija, anksioznost, nespečnost        |
| Bolezni živčevja                  | občasni    | glavobol                                  |
|                                   | redki      | omotica, izpad vidnega polja, dizgevizija |

|                                                                  |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Očesne bolezni                                                   | zelo pogosti | očesna hiperemija<br>hiperpigmentacija šarenice, očesna bolečina,<br>neprijeten občutek v očesu, suho oko, očesni<br>pruritus, draženje očesa                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                  | občasni      | erozija roženice, uveitis, iritis, vnetje v<br>sprednjem očesnem prekatu, keratitis, točkasti<br>keratitis, fotofobija, izcedek iz očesa,<br>blefaritis, eritem veke, periorbitalni edem,<br>pruritus vek, zmanjšana ostrina vida,<br>zamegljen vid, povečano solzenje,<br>konjunktivitis, ektropij, katarakta, kraste na<br>robovih vek, rast trepalnic |
|                                                                  | redki        | iridociklitis, očesni herpes simpleks, vnetje<br>očesa, fotopsija, ekcem vek, edem veznice,<br>odsev v obliki kolobarjev (halo), veznični<br>folikli, hipoestezija očesa, trihiza, vnetje<br>Meibomovih žlez, pigmentacija v sprednjem<br>očesnem prekatu, midriaza, astenopija,<br>hiperpigmentacija trepalnic, odebelitev<br>trepalnic                 |
|                                                                  | neznana      | makularni edem, poglobitev sulkusa veke                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ušesne bolezni,<br>vključno z motnjami<br>labirinta              | neznana      | vrtočlavica, tinitus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Srčne bolezni                                                    | občasni      | palpitacije                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                  | redki        | neredno bitje srca, zmanjšana srčna frekvenca                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                  | neznana      | bolečine v prsnem košu, bradikardija,<br>tahikardija, aritmija                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Žilne bolezni                                                    | redki        | znižan diastolični krvni tlak, zvišan sistolični<br>krvni tlak, hipotenzija, hipertenzija                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Bolezni dihal, prsnega<br>koša in<br>mediastinalnega<br>prostora | občasni      | kašelj, otekanje nosne sluznice, draženje žrela                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                  | redki        | dispneja, astma, bolezni dihal, orofaringealne<br>bolečine, disfonija, alergijski rinitis, suhost<br>nosne sluznice                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                  | neznana      | poslabšanje astme, epistaksa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Bolezni prebavil                                                 | redki        | ponovitev peptičnega ulkusa, prebavne<br>motnje, zaprtje, suha usta                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                  | neznana      | diareja, bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Bolezni kože in<br>podkožja                                      | občasni      | hiperpigmentacija kože (okrog očesa),<br>potemnitev kože, nenavadna tekstura dlak,<br>hipertrichoza                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                  | redki        | alergijski dermatitis, kontaktni dermatitis,<br>eritem, osip, sprememba barve dlak, madaroza                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  | neznana      | pruritus, nenavadna rast dlak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Bolezni mišično-<br>skeletnega sistema in<br>vezivnega tkiva     | redki        | mišično-skeletne bolečine, artralgijska                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Bolezni sečil                                                    | neznana      | dizurija, urinarna inkontinenca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Splošne težave in<br>spremembe na mestu<br>aplikacije            | redki        | astenija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Preiskave                                                        | neznana      | zvišana koncentracija za prostato specifičnega<br>antigena                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## Pediatrična populacija

V 3-mesečni študiji 3. faze in 7-dnevni študiji farmakokinetike pri 102 pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo TRAVATAN, so bile vrste in značilnosti zabeleženih neželenih učinkov podobne, kot so jih opazili pri odraslih bolnikih. Tudi kratkoročni profili varnosti pri posameznih podskupinah pediatričnih bolnikov so bili podobni (glejte poglavje 5.1). Najpogostejša neželena učinka, zabeležena pri pediatrični populaciji, sta bila očesna hiperemija (16,9 %) in rast trepalnic (6,5 %). V podobni 3-mesečni študiji pri odraslih bolnikih sta se ta dva dogodka pojavila z incidenco 11,4 % oziroma 0,0 %.

Dodatni neželeni učinki, ki so bili zabeleženi pri pediatričnih bolnikih v 3-mesečni pediatrični študiji (n=77), so v primerjavi s podobnim preskušanjem pri odraslih (n=185) zajemali eritem očesne veke, keratitis, povečano solzenje in fotofobijo. Vsi so bili zabeleženi kot enkratni dogodki z incidenco 1,3 %, v primerjavi z 0,0 % pri odraslih.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Verjetnost, da bi prišlo pri topikalni uporabi zdravila do prevelikega odmerjanja oziroma da bo le-ta povezana s toksičnostjo zdravila, je majhna. Topikalno uporabljen, prevelik odmerek zdravila TRAVATAN si lahko bolnik izpere iz očesa (oči) z mlačno vodo. Zdravljenje v primeru suma na peroralno zaužitje zdravila je simptomatsko in podporno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni-zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice-analogi prostaglandinov, oznaka ATC: S01E E04

## Mehanizem delovanja

Travoprost, analog prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , je popolni agonist, ki je močno selektiven in ima veliko afiniteto za prostaglandinski receptor FP. Očesni tlak zniža tako, da poveča iztekanje prekatne vodke skozi trabekularno omrežje in po uveoskleralnih poteh. Znižanje očesnega tlaka pri človeku nastopi približno 2 uri po uporabi zdravila, največji učinek pa je dosežen po 12 urah. Znatno znižanje očesnega tlaka se lahko ohranja dlje kot 24 ur, že po uporabi enega samega odmerka.

## Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnem preskušanju so bolnike z glavkomom z odprtim zakotjem ali z zvišanim očesnim tlakom zdravili z zdravilom TRAVATAN (konzerviranim s polikvaternijem), odmerjenim enkrat na dan zvečer, in dokazali znižanje očesnega tlaka za 8 do 9 mmHg (približno 33 %) od začetne vrednosti od 24 do 26 mmHg. Podatki o adjuvantni uporabi zdravila TRAVATAN z 0,5 % timololom in omejeni podatki o uporabi z 0,2 % brimonidinom so bili zbrani v kliničnih preskušanjih, ki so pokazala aditivno delovanje zdravila TRAVATAN s temi zdravili proti glavkomu. Kliničnih podatkov o adjuvantni uporabi zdravila TRAVATAN z drugimi očesnimi hipotenzivi ni.

## Sekundarna farmakologija

Po 7-ih dneh topikalne uporabe na očesu, je travoprost bistveno povečal pretok krvi do glave vidnega živca pri kuncih (1,4 mikrograme, enkrat na dan).

Na kulturi humanih celic veznice in kasneje pri topikalni okularni uporabi na kuncih je zdravilo TRAVATAN, konzervirano s polikvaternijem-1, povzročilo minimalno toksičnost na površini očesa v primerjavi s kapljicami za oko, konzerviranimi z benzalkonijevim kloridom.

## Pediatrična populacija

Učinkovitost zdravila TRAVATAN pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 meseca do manj kot 18 let, so dokazali v 12-tedenski dvojno slepi klinični študiji primerjave travoprosta s timololom pri 152 bolnikih z diagnozo očesne hipertenzije ali pediatričnega glavkoma. Bolniki so prejeli bodisi travoprost 0,004 % enkrat na dan ali pa timolol 0,5 % (oziroma 0,25 % pri preiskovancih, mlajših od 3 let) dvakrat na dan. Primarni cilj študije učinkovitosti je bila sprememba očesnega tlaka (IOP) glede na začetne vrednosti v 12. tednu študije. Srednje vrednosti znižanja očesnega tlaka v skupini, ki je prejela travoprost in v skupini, ki je prejela timolol, sta bili podobni (glejte preglednico 1).

V starostnih skupinah od 3 let do < 12 let (n=36) in od 12 let do < 18 let (n=26) je bila v skupini, ki je prejela travoprost, srednja vrednost znižanja očesnega tlaka v 12. tednu podobna kot v skupini, ki je prejela timolol. V starostni skupini od 2 mesecev do < 3 let je znašala srednja vrednost znižanja očesnega tlaka v 12. tednu 1,8 mmHg v skupini, ki je prejela travoprost, in 7,3 mmHg v skupini, ki je prejela timolol. Srednja vrednost znižanja očesnega tlaka v tej skupini je bila izračunana za samo 6 bolnikov, ki so prejeli timolol in 9 bolnikov, ki so prejeli travoprost, pri čemer pri 4 bolnikih, ki so prejeli travoprost ter 0 bolnikih, ki so prejeli timolol, ni bilo pomembnejšega znižanja srednje vrednosti očesnega tlaka v 12. tednu. Podatkov ni na voljo za otroke, mlajše od 2 mesecev.

Učinek na očesni tlak je bil opazen po drugem tednu zdravljenja in se je ohranjal skozi celotno 12-tedensko obdobje študije pri vseh starostnih skupinah.

**Preglednica 1      Primerjava srednje vrednosti spremembe očesnega tlaka glede na začetne vrednosti (mmHg) v 12. tednu**

| Travoprost |                       | Timolol |                       | Srednja vrednost razlike <sup>a</sup> |             |
|------------|-----------------------|---------|-----------------------|---------------------------------------|-------------|
| N          | Srednja vrednost (SE) | N       | Srednja vrednost (SE) |                                       | (95 % CI)   |
| 53         | -6,4<br>(1,05)        | 60      | -5,8<br>(0,96)        | -0,5                                  | (-2,1, 1,0) |

SE = standardna napaka; CI = interval zaupanja;

<sup>a</sup> Srednja vrednost razlike je vrednost za travoprost minus vrednost za timolol. Ocene temeljijo na srednjih vrednostih po metodi najmanjših kvadratov, izpeljanih iz statističnega modela, v katerem so upoštevali korelirane meritve očesnega tlaka za posameznega bolnika, pri čemer so v model vnesli primarno diagnozo in začetni razred očesnega tlaka.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Travoprost je estrsko predzdravilo. Absorbira se skozi roženico, kjer se izopropilni ester hidrolizira do aktivne proste kisline. Študije na kuncih so pokazale največjo koncentracijo proste kisline v prekatni vodki 20 ng/ml eno do dve uri po topikalni uporabi zdravila TRAVATAN. Koncentracija zdravila v prekatni vodki se je zmanjševala z razpolovno dobo približno 1,5 ur.

### Porazdelitev

Po topikalni okularni uporabi zdravila TRAVATAN pri zdravih prostovoljcih so ugotovili majhno sistemsko izpostavljenost aktivni prosti kislini. Od 10 do 30 minut po odmerku je bila najvišja plazemska koncentracija aktivne proste kisline 25 pg/ml ali manj. Potem je plazemska koncentracija hitro padla pod mejo kvantifikacije 10 pg/ml, še preden je potekla 1 ura po uporabi zdravila. Zaradi nizke plazemske koncentracije in hitrega izločanja zdravila po topikalnem odmerjanju ni bilo mogoče določiti razpolovne dobe izločanja aktivne proste kisline pri človeku.

### Biotransformacija

Glavna pot izločanja tako travoprost kot aktivne proste kisline je presnova. Sistemske presnovne poti so podobne tistim za endogeni prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , za katerega so značilni redukcija dvojne vezi 13-14, oksidacija 15-hidroksila in  $\beta$ -oksidativni razcep zgornje stranske verige.

### Izločanje

Prosta kislina travoprost in njegovi presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. Zdravilo TRAVATAN so raziskovali pri bolnikih z blago do hudo jetrno okvaro in pri bolnikih z blago do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina le 14 ml/min). Prilagoditev odmerka pri teh bolnikih ni potrebna.

### Pediatrična populacija

Študija farmakokinetike pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 mesecev do < 18 let, je pokazala zelo nizko plazemsko izpostavljenost prosti kislini travoprost, pri čemer so se koncentracije gibale od vrednosti pod mejo merljivosti (10 pg/ml) do 54,5 pg/ml. V 4 prejšnjih študijah sistemske farmakokinetike pri odraslih bolnikih so se plazemske izpostavljenosti prosti kislini travoprost gibale od vrednosti pod mejo merljivosti do 52,0 pg/ml. Čeprav večine plazemskih podatkov iz vseh študij ni bilo mogoče kvantificirati, zaradi česar je bila statistična primerjava sistemskih izpostavljenosti med posameznimi starostnimi skupinami neizvedljiva, pa je splošni trend pokazal, da je plazemska izpostavljenost prosti kislini travoprost po topikalni uporabi zdravila TRAVATAN pri vseh ovrednotenih starostnih skupinah izjemno nizka.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije očesne toksičnosti zdravila pri opicah so pokazale, da dajanje travoprost v odmerku 0,45 mikrogramov dvakrat na dan pogosteje povzroči nastanek palpebralne fisure. Topikalna okularna uporaba travoprost na desnem očesu pri opicah, v koncentracijah do 0,012 % dvakrat na dan, v času enega leta, ni povzročila nikakršnih sistemskih toksičnih učinkov.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so opravili s sistemsko uporabo zdravila na podganah, miših in kuncih. Izsledki se nanašajo na agonistično delovanje na receptorje FP v maternici, z zgodnjo smrtjo embrijev, postimplantacijsko izgubo in fetotoksičnostjo zdravila. Na brejih podganah je sistemska uporaba travoprost v odmerkih, večjih od 200-kratnika kliničnega odmerka, v času organogeneze povzročila povečano incidenco malformacij ploda. Pri brejih podganah, ki so prejele s  $^3\text{H}$  označen travoprost, so izmerili nizko stopnjo radioaktivnosti v amnijski tekočini in tkivih ploda. Raziskave reprodukcije in razvoja so pokazale močan učinek zdravila na izgubo plodov-pri podganah in miših so ugotavljali veliko pogostnost (180 pg/ml plazme pri podganah in 30 pg/ml plazme pri

miših) pri izpostavljenosti zdravilu, ki je bila 1,2 do 6-krat večja od klinične izpostavljenosti (do 25 pg/ml).

### Ocena tveganja za okolje

Travoprost velja za obstojno, bioakumulativno in toksično (PBT - persistent, bioaccumulative and toxic) učinkovino. Zato kljub zelo majhnim količinam travoprosta, ki ga uporabijo bolniki s kapljicami za oko, tveganja za okolje ne moremo izključiti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

polikvaternij-1  
makrogolglicerol hidroksistearat  
boroova kislina (E284)  
manitol (E421)  
natrijev klorid  
propilenglikol (E1520)  
natrijev hidroksid ali klorovodikova kislina ali oboje (za prilagoditev pH)  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Niso znane.

Specifične raziskave medsebojnega delovanja zdravil *in vitro* so bile opravljene z zdravilom TRAVATAN in zdravili, ki vsebujejo tiomersal. Niso opazili nobenih znakov obarjanja.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Zavržite 4 tedne po prvem odprtju.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

4 ml ovalni kapalni vsebnik iz polipropilena (PP) ali polietilena nizke gostote (LDPE) in PP ali LDPE kapalni del s PP navojno zaporko v zaščitnem omotu. Vsak 4 ml kapalni vsebnik vsebuje 2,5 ml raztopine.

Škatle z 1 ali 3 kapalnimi vsebniki.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Upoštevati je treba, da travoprost velja za PBT učinkovino (glejte poglavje 5.3).

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

**8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/01/199/001-004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 27. november 2001  
Datum zadnjega podaljšanja: 06. oktober 2006

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

29. september 2021

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>