

 21. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Stavorio, øjendråber, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30422

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Stavorio

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 30 mikrogram travoprost.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml opløsning indeholder 7,5 mg propylenglycol og 5 mg polyoxyleret, hydrogeneret ricinusolie 40 (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning (øjendråber)

Klar, farveløs, vandig opløsning, fri for fremmedlegemer.

pH: 6,3 - 7,3.

Osmolalitet: 252 - 308 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nedsættelse af forhøjet, intraokulært tryk hos voksne patienter med okulær hypertension eller åbenvinklet glaukom (se pkt. 5.1).

Nedsættelse af forhøjet intraokulært tryk hos pædiatriske patienter i alderen 3 år til < 18 år med okulær hypertension eller pædiatrisk glaukom (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Anvendelse hos voksne, herunder ældre patienter

Dosis er 1 dråbe travoprost appliceret i konjunktivalsækken i det/de pågældende øje/øjne en gang daglig. Optimal effekt opnås, hvis dosis administreres om aftenen.

Nasolakrimal okklusion eller rolig lukning af øjet efter indgivelse anbefales. Det kan reducere den systemiske absorption af lægemidler givet i øjet og resultere i færre systemiske bivirkninger.

Ved anvendelse sammen med andre øjenpræparater skal der være mindst 5 minutters interval mellem administration af de enkelte præparater (se pkt. 4.5).

Hvis en dosis glemmes, skal behandlingen genoptages med næste dosis i henhold til planen. Dosis må ikke overskride en dråbe i det/de berørte øje/øjne daglig.

Hvis Stavorio erstatter andre øjenlægemidler mod glaukom, seponeres disse og behandling med Stavorio påbegyndes den efterfølgende dag.

*Nedsat lever og/eller nyrefunktion*

Travoprost 30 mikrogram/ml er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Travoprost 40 mikrogram/ml er dog undersøgt hos patienter med mild til svær nedsat leverfunktion og hos patienter med mild til svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance så lav som 14 ml/min). Dosisjustering er ikke nødvendig for disse patienter (se pkt. 5.2). Derfor forventes der ikke behov for dosisjustering ved den lavere koncentration af det aktive stof.

Pædiatrisk population

Stavorio kan anvendes til pædiatriske patienter i alderen 3 år til < 18 år med samme dosis som til voksne (se pkt. 5.1).

Sikkerhed og virkning af travoprost 30 mikrogram/ml hos børn og unge under 3 år er ikke klarlagt. Aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke laves nogen anbefaling om dosering til børn under 3 år.

Administration

Til okulær brug.

For patienter, der bruger kontaktlinser, henvises der til pkt. 4.4.

Patienten skal fjerne beskyttelsesposen umiddelbart før anvendelse første gang. Når hætten er fjernet, er Stavorio øjendråber, opløsning, klar til brug. For at undgå kontaminering af dråbespidsen og opløsningen skal man være opmærksom på ikke at berøre øjenlåget, omgivende områder eller andre overflader med spidsen af flasken.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ændring af øjenfarve

Travoprost kan gradvis ændre øjenfarven ved at øge antallet af melanosomer (pigment-granula) i melanocyterne. Før behandling påbegyndes, skal patienterne oplyses om, at denne farveændring i øjet muligvis er permanent. Unilateral behandling kan resultere i permanent heterochromia. Langtidseffekten på melanocyterne og konsekvenserne heraf er endnu ukendt. Ændring af irisfarven sker langsomt, og den vil først ses efter måneder eller år. Ændringen i øjenfarve har været dominerende hos patienter med blandet øjenfarve, f.eks. blå-brun, grå-brun, gul-brun og grøn-brun, men er også blevet observeret hos patienter med brune øjne. Det typiske billede er, at den brune pigmentering rundt om pupillen spredes koncentrisk mod periferien af det berørte øje, men hele iris eller dele af den kan blive mere brunligt. Efter at behandlingen er stoppet, er der ikke observeret en stigning i brun irispigmentering.

Ændringer af øjenlåget eller periorbitalt

I kontrollerede kliniske forsøg er mørkfarvning af huden omkring øjet og/eller øjenlåget blevet rapporteret hos 0,2 % af patienterne ved anvendelse af travoprost.

Ændringer af øjenlåget og periorbitale ændringer, herunder fordybning af øjets sulcus, er også blevet observeret i forbindelse med brug af prostaglandin-analoger.

Travoprost kan gradvis ændre øjenvipperne i det/de behandlede øje/øjne. Disse ændringer blev observeret hos cirka halvdelen af de patienter, som indgik i de kliniske forsøg, og omfatter forøget længde, tykkelse, farve og/eller antal af øjenvipper. Mekanismen ved øjenvippeforandringer og deres konsekvenser på langt sigt er endnu ukendt.

Der er ingen erfaring med travoprost ved inflammatoriske øjenlidelser eller ved neovaskulær, lukket vinkel, snævervinklet eller medfødt glaukom og kun begrænset erfaring ved tyroid øjensygdom, åbenviklet glaukom hos pseudofake patienter, pigmentglaukom eller pseudoeksfoliativt glaukom.

Travoprost bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med aktiv intraokulær inflammation.

Afake patienter

Makulaødem er blevet rapporteret under behandling med prostaglandin F2a-analoger. Der bør udvises forsigtighed, når travoprost anvendes til afake patienter, pseudofake patienter med ødelagt bagkammerlinsekapsel eller forkammerlinse eller hos patienter med kendte risikofaktorer for cystoid maculaødem.

Iritis/uveitis

Travoprost skal anvendes med forsigtighed hos patienter med disposition for iritis/uveitis.

Kontakt med huden

Hudkontakt med travoprost skal undgås, da transdermal absorption af travoprost er blevet observeret hos kaniner.

Prostaglandiner og prostaglandin-analoger er biologisk aktive materialer, der kan absorberes via huden. Kvinder, som er gravide, eller som forsøger at blive gravide, skal træffe passende forholdsregler for at undgå direkte berøring af flaskens indhold. Hvis der ved et uheld er kontakt med en større mængde af indholdet, vaskes det berørte kontaktområde grundigt og med det samme.

Kontaktlinser

Patienterne skal instrueres i at fjerne kontaktlinser før applikation af Stavorio og vente 15 minutter efter drypning, før linserne sættes i igen.

Hjælpestoffer

Stavorio indeholder propylenglycol, som kan medføre hudirritation.

Stavorio indeholder polyoxyleret, hydrogeneret ricinusolie 40, som kan medføre hudreaktioner.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen langtids-sikkerhedsdata for den pædiatriske population.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/prævention

Travoprost må ikke anvendes til kvinder i den fertile alder/som kan blive gravide, medmindre der anvendes passende prævention (se pkt. 5.3).

Graviditet

Travoprost har skadelige farmakologiske effekter på graviditet og/eller på fosteret/det nyfødte barn. Travoprost bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er strengt nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om travoprost øjendråber udskilles i human modermælk. Dyrestudier har vist udskillelse af travoprost og metabolitter i modermælk. Travoprost anbefales ikke til ammende kvinder

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende travoprosts påvirkning af fertiliteten hos mennesker. Dyrestudier har ikke vist nogen effekt af travopost på fertiliteten ved doser på mere end 250 gange den maksimalt anbefalede humane okulære dosis.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Stavorio påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Midlertidigt sløret syn eller andre synsforstyrrelser kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis der opstår sløret syn i forbindelse med drypning, skal patienten vente med at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil synet er klart igen.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I et klinisk forsøg af 3 måneders varighed (N = 442) med travoprost 30 mikrogram/ml som monoterapi, var den hyppigste bivirkning hyperæmi i øjet (okulær eller konjunktival), hvilket blev rapporteret hos ca. 12 % af patienterne.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger blev vurderet at være relateret til travoprost 30 mikrogram/ml monoterapi og er klassificeret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000). Inden for hver frekvensgruppe i tabel 1 er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

**Tabel 1: Travoprost 30 mikrogram/ml øjendråber, opløsning**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Øjne  | Meget almindelig  | Okulær hyperæmi  |
| Almindelig  | Tørre øjne, øjenpruritus, okulært ubehag |
| Ikke almindelig  | Punktat keratit, forkammerinflammation, blefaritis, øjensmerter, fotofobi, synsnedsættelse, sløret syn, konjunktivitis, øjenlågsødem, skorper på øjenlågsranden, sekret fra øjet, mørke rande under øjnene, vækst af øjenvipper, fortykkelse af øjenvipper  |
| Hud og subkutane væv  | Ikke almindelig  | Pruritus, udslæt  |

Følgende bivirkninger blev vurderet at være relateret til travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning, (enten benzalkonium chloride [BAK] eller Polyquad-konserveret) og er klassificeret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe i tabel 2 er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

**Tabel 2: Travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Immunsystemet  | Ikke almindelig  | Overfølsomhed, sæsonbetinget allergi  |
| Psykiatriske lidelser | Ikke kendt | Depression, angst, søvnløshed |
| Nervesystemet  | Almindelig  | Hovedpine  |
|  | Sjælden | Dysgeusi, svimmelhed, synsfeltsdefekt  |
| Øjne  | Meget almindelig  | Okulær hyperæmi  |
| Almindelig  | Iris hyperpigmentering, øjensmerter, øjenubehag, tørre øjne, øjenkløe, øjenirritation |
| Ikke almindelig  | Hornhindeerosion, uveitis, iritis, forkammerbetændelse, keratitis, punctate keratitis, fotofobi, øjenudflåd, blepharitis, erytem i øjenlåget, periorbitalt ødem, øjenlågskløe, nedsat synsstyrke, sløret syn, øget tåreflåd cat, conjunctivitis, øjenlågsbetændelse, margin skorpedannelse, vækst af øjenvipper |
| Sjælden | Iridocyclitis, oftalmisk herpes simplex, øjenbetændelse, fotopsi, eksem øjenlåg, conjunctival ødem, halo vision, conjunctival follikler, hypoæstesi øje, trichiasis meibomianitis, forkammerpigmentering, mydriasis, astenopi, øjenvipper fortykkelse, øjenvipper fortykkelse |
| Ikke kendt  | Maculaødem, øjenlågssulcus uddybet  |
| Øre og labyrint  | Ikke kendt  | Vertigo, tinnitus  |
| Hjerte  | Ikke almindelig  | Hjertebanken |
| Sjælden | Uregelmæssig hjertefrekvens, nedsat hjertefrekvens |
| Ikke kendt  | Brystsmerter, bradykardi, takykardi, arytmi  |
| Vaskulære sygdomme  | Sjælden  | Blodtryk diastolisk faldt, blodtryk systolisk øget, hypotension, hypertension  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Ikke almindelig  | Hoste, nasal kongestion, irritation i halsen  |
| Sjælden | Dyspnø, astma, åndedrætsforstyrrelser, orofaryngeale smerter, dysfoni, rhinitis allergisk, næsetørhed |
| Ikke kendt  | Forværret astma, epistaxis  |
| Mave-tarmkanalen  | Sjælden  | Reaktiveret ulcus pepticum, mundtørhed, gastrointestinal lidelse, forstoppelse |
| Ikke kendt | Diarré, mavesmerter, kvalme, opkastning |
| Hud og subkutane væv  | Ualmindelig  | Hyperpigmentering af huden (periokulær), misfarvning af huden, hårtekstur unormal, hypertrichosis |
| Sjælden | Allergisk dermatit, kontaktdermatit, erytem, udslæt, ændringer i hårfarve, madarose  |
| Ikke kendt  | Kløe, abnorm hårvækst  |
| Muskuloskeletale og bindevævs- og knoglelidelser | Sjælden  | Muskelsmerter,artralgi |
| Nyre- og urinvejslidelser | Ikke kendt | Dysuri, urininkontinens |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Sjælden | Asteni |
| Undersøgelser  | Ikke kendt  | Forhøjet prostata-specifikt antigen  |

Pædiatrisk population

I et fase-3-studie af 3 måneders varighed og et farmakokinetisk studie af 7 dages varighed med 102 pædiatriske patienter, der blev behandlet med travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning, var typerne af og karakteristikaene for de indberettede bivirkninger sammenlignelige med dem, som blev observeret hos voksne patienter. Korttids-sikkerheds­profilerne hos forskellige pædiatriske undergrupper var også i overensstemmelse hermed (se pkt. 5.1). De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret hos den pædiatriske population, var okulær hyperæmi (16,9 %) og vækst af øjenvipper (6,5 %). I et tilsvarende studie af 3 måneders varighed med voksne patienter forekom disse bivirkninger med en hyppighed på hhv. 11,4 % og 0,0 %.

Desuden blev der rapporteret yderligere bivirkninger hos pædiatriske patienter i et pædiatrisk studie af 3 måneders varighed (n = 77) sammenlignet med et tilsvarende studie hos voksne (n = 185). Disse bivirkninger omfattede øjenlågserytem, keratitis, tåreflåd og fotofobi, der alle blev rapporteret som enkeltstående hændelser med en hyppighed på 1,3 % versus 0,0 % hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

En topikal overdosis er ikke sandsynlig og vil i givet fald sandsynligvis ikke være associeret med toksicitet.

Hvis der kommer for meget travoprost i øjet/øjnene, skylles det væk med lunkent vand. Ved mulig oral indtagelse skal behandlingen være symptomatisk og støttende.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: Oftalmologika, antiglaukommidler og miotika, ATC-kode: S01EE04

Virkningsmekanisme

Travoprost, en prostaglandin F2α analog, er en meget selektiv fuld agonist, som har en høj affinitet for prostaglandin FP-receptoren. Travoprost nedsætter det intraokulære tryk ved at øge outflow af kammervæske via trabekelværket og de uveosklerale veje. Nedsættelse af det intraokulære tryk hos mennesker begynder cirka 2 timer efter administration, og den maksimale effekt opnås efter 12 timer. Signifikant sænkning af det intraokulære tryk kan opretholdes i perioder på over 24 timer med en enkelt dosis.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et klinisk forsøg med patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, der blev behandlet med travoprost 30 mikrogram/ml indgivet 1 gang daglig om aftenen, blev der set en intraokulær trykreduktion svarende til travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning, ved alle behandlingsbesøg og tidspunkter (95 % CI inden for ± 1,0 mmHg). Den gennemsnitlige reduktion fra baseline i IOP varierede fra 7,1 til 8,2 mmHg som opsummeret i tabel 3. Den gennemsnitlige procentvise reduktion i IOP fra baseline til hvert undersøgelsesbesøg og bedømmelsestidspunkt varierede fra 28,4 % til 30,7 %.

**Tabel 3: Ændring i IOP fra baseline (mmHg) for travoprost 30 mikrogram/ml**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Besøg  |  | Kl. 8.00 | Kl. 10.00 | Kl. 16.00 |
| Uge 2  | Gennemsnit  | -8,0 | -7,3 | -7,1 |
| (N=442)  | 95 % CI  | (-8,3, -7,7) | (-7,6, -7,0) | (-7,4, -6,8) |
| Uge 6  | Gennemsnit  | -8,1 | -7,4 | -7,2 |
| (N=440\*)  | 95 % CI  | (-8,4, -7,9) | (-7,6, -7,1) | (-7,5, -6,9) |
| Måned 3  | Gennemsnit  | -8,2 | -7,5 | -7,1 |
| (N=432\*)  | 95 % CI  | (-8,6, -7,9) | (-7,9, -7,2) | (-7,4, -6,8) |

\* En person havde manglende data kl. 8.00 i uge 6;

en havde manglende data kl. 16.00 i måned 3.

Der er observeret en forbedret sikkerhedsprofil for travoprost 30 mikrogram/ml sammenlignet med den markedsførte travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning (konserveret med benzalkoniumchlorid eller polyquaternium-1). Den hyppigste bivirkning forbundet med både travoprost 30 mikrogram/ml og travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning, er hyperæmi. Hyperæmi (okulær eller konjunktival) blev observeret hos 11,8 % af patienterne (N = 442), der blev eksponeret for travoprost 30 mikrogram/ml sammenlignet med 14,5 % observeret hos patienter, der blev eksponeret for travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning, konserveret med benzalkoniumchlorid.

Sekundær farmakologi

Travoprost øgede signifikant blodgennemstrømningen gennem synsnerven hos kaniner efter 7 dages topikal okulær indgivelse (1,4 mikrogram, 1 gang daglig).

Travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning med polyquaternium-1 som konserveringsmiddel inducerede minimal okulær overfladetoksicitet sammenlignet med øjendråber med benzalkoniumchlorid som konserveringsmiddel, på dyrkede humane corneaceller samt efter topikal okulær indgivelse hos kaniner.

Pædiatrisk population

Travoprost 30 mikrogram/ml er ikke undersøgt specifikt i et klinisk forsøg med pædiatriske forsøgspersoner. En modellering viste dog, at IOP-sænkning forventes at være ækvivalent hos børn i alderen 3 år og derover ved anvendelse af både travoprost 30 mikrogram/ml og travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning. De forsøg, der blev anvendt i modellen, var to dosisresponsforsøg, et fase III-forsøg med travoprost 30 mikrogram/ml og et pædiatrisk forsøg med travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning.

Virkningen af travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning, hos pædiatriske patienter i alderen 2 måneder til under 18 år blev påvist i et dobbeltblindet klinisk studie af 12 ugers varighed, som sammenlignede travoprost med timolol hos 152 patienter med diagnosen okulær hypertension eller pædiatrisk glaukom. Patienterne fik enten travoprost 0,004 % en gang daglig eller timolol 0,5 % (eller 0,25 % til forsøgspersoner under 3 år) to gange daglig. Det primære effektendepunkt var ændringen i intraokulært tryk (IOP) fra baseline i studiets 12. uge. De gennemsnitlige reduktioner i IOP i travoprost- og timolol-grupperne svarede til hinanden (se Tabel 4).

I aldersgrupperne 3 til < 12 år (n = 36) og 12 til < 18 år (n = 26) var de gennemsnitlige reduktioner i IOP i travoprost-gruppen og i timolol-gruppen ved Uge 12 sammenlignelige. Den gennemsnitlige reduktion i IOP ved Uge 12 i aldersgruppen 2 måneder til < 3 år var 1,8 mmHg i travoprost-gruppen og 7,3 mmHg i timolol-gruppen. IOP-reduktionerne for denne gruppe var baseret på kun 6 patienter i timolol-gruppen og 9 patienter i travoprost-gruppen, hvor 4 patienter i travoprost-gruppen og 0 patienter i timolol-gruppen ikke havde nogen relevant gennemsnitlig IOP-reduktion ved Uge 12. Der foreligger ingen data for børn under 2 måneder.

Virkninger på IOP sås efter anden behandlingsuge, og den blev opretholdt igennem alle studiets 12 uger for samtlige aldersgrupper.

**Tabel 4: Sammenligning af gennemsnitlig ændring i IOP fra baseline (mmHg) ved uge 12**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Travoprost** | **Timolol** |  |  |
| **N** | **Gennemsnit****(SE)** | **N** | **Gennemsnit****(SE)** | **Gennemsnit****Forskela** | **(95 % CI)** |
| 53 | -6,4 | 60 | -5,8 | -0,5 | (-2,1, 1,0) |
|  | (1,05) |  | (0,96) |  |  |
| SE = Standardafvigelse. CI = Konfidensinterval.aGennemsnitsforskellen er Travoprost – Timolol. Estimater baseret på gennemsnittet bestemt ved mindste kvadraters metode udledt fra en statistisk model, som tager højde for de korrelerede IOP-målinger inden for hver patient, hvor primærdiagnose og baseline-IOP-stratum er indeholdt i modellen. |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Travoprost er et ester prodrug. Det absorberes gennem cornea, hvor isopropylesteren hydrolyseres til den aktive frie syre. Forsøg med kaniner har vist peak-koncentrationer på 20 ng/g af den frie syre i kammervæsken 1-2 timer efter topikal administration af travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning. Koncentrationen i kammervandet falder med en halveringstid på cirka 1,5 timer.

Fordeling

Ved topikal okulær administration af travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning, på raske frivillige blev der kun demonstreret lav systemisk påvirkning af den aktive frie syre. Peak-plasma-koncentration af den frie syre på 25 pg/ml eller mindre blev observeret mellem 10 og 30 minutter efter administration. Herefter faldt plasmaniveauet hurtigt til under detektionsgrænsen på 10 pg/ml på mindre end 1 time efter administration. På grund af den lave plasmakoncentration og den hurtige udskillelse efter topikal administration kan man ikke bestemme eliminationshalveringstid i mennesker på den aktive frie syre.

Biotransformation

Metabolisme er den dominerede eliminationsvej for både travoprost og den aktive frie syre. Den systemiske metabolisme er parallel med den for endogen prostaglandin-F2α, som er karakteriseret ved reduktion af 13-14 dobbeltbindingen, oxidation af 15-hydroxyl og β-oxidativ spaltning af den øverste sidekæde.

Elimination

Travoprosts frie syre og dens metabolitter udskilles hovedsageligt via nyrerne. Travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning, er undersøgt hos patienter med mild til svær nedsat leverfunktion og hos patienter med mild til svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance så lav som 14 ml/min). Dosisjustering er ikke nødvendig for disse patienter.

Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie med travoprost 40 mikrogram/ml øjendråber, opløsning til pædiatriske patienter i alderen 2 måneder til < 18 år blev der påvist en meget lav plasmaeksponering for travoprost som fri syre med koncentrationer i området fra under analysens kvantificeringsgrænse på 10 pg/ml (BLQ) til 54,5 pg/ml.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I okulære toksicitetsstudier med aber er indgivelse af 0,45 mikrogram travopost to gange daglig vist at medføre forøget palpebral fissur. Topikal okulær administration af travoprost til aber i koncentrationer op til 0,012 % i højre øje 2 gange daglig i et år resulterede ikke i nogen systemisk toksicitet.

Øget palpebralfissur observeret hos aber blev ikke set hos kaniner eller i de kliniske forsøg med travoprostprodukter og anses for at være artsspecifik.

Reproduktions-toksicitetsstudier er blevet udført på rotter, mus og kaniner ved systemisk administration. Fund er relateret til FP-receptor agonistaktivitet i uterus med tidlig embryonal letalitet, post-implantationstab, føtal-toksicitet. Hos drægtige rotter resulterede systemisk administration af travopost i doser på mere end 200 gange den kliniske dosis gennem organogenese-perioden i et forøget antal misdannelser Der blev målt lave niveauer af radioaktivitet i amnionvæske og føtalt væv fra drægtige rotter, som havde fået indgivet 3H-travoprost. Reproduktions- og udviklingsstudier har vist en potent effekt på føtalt tab med en høj frekvens hos rotter og mus (henholdsvis 180 pg/ml og 30 pg/ml plasma) ved eksponering 1,2 til 6 gange den kliniske eksponering (op til 25 pg/ml).

Miljørisikovurdering (ERA)

Travoprost betragtes som et persistent, bioakkumulerende og giftigt (PBT) stof. På trods af de meget små mængder travoprost, som patienter bruger i øjendråber, kan en risiko for miljøet derfor ikke udelukkes.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Polyquaternium-1

Polyoxyleret, hydrogeneret ricinusolie 40

Natriumchlorid

Propylenglycol (E1520)

Borsyre (E284)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

Bør ikke anvendes længere end 4 uger efter første åbning af flerdosisbeholderen.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Inden åbning opbevares flasken i beskyttelsesfolien for at undgå fordampning.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevarings­temperaturer.

Efter anbrud kræver dette lægemiddel ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

2,5 ml opløsning i en 5 ml PP-flaske forseglet med en LDPE-dråbespids og et hvidt, uigennemsigtigt HDPE/LDPE-skruelåg med anbrudsanordning.

Hver flaske er emballereret i en pakning (PET/ALU/PE).

Pakningsstørrelser: Karton med 1 eller 3 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen International S.A.

4, Dervenakion str.

153 51 Pallini, Attiki

Grækenland

**Repræsentant**

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.

153 51 Pallini, Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

58231

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. november 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. januar 2025