

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Travoprost EG 40 microgram/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml oplossing bevat 40 microgram travoprost.

Gemiddelde hoeveelheid werkzame stof/druppel: 0,97 - 1,4 µg

Hulpstoffen met bekend effect

Benzalkoniumchloride 150 microgram/ml, macrogolglycerolhydroxystearaat 40 5 mg/ml (zie rubriek 4.4.).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, kleurloze oplossing.

pH: 5,5-7,0

Osmolaliteit: 266-294 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Verlaging van verhoogde intraoculaire druk bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 maanden tot < 18 jaar met oculaire hypertensie of pediatrisch 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 EG in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen). Het beste resultaat wordt behaald wanneer de dosis 's avonds wordt toegediend.

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 (zie rubriek 4.5).

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 EG moet het gebruik van het andere geneesmiddel worden stopgezet en de volgende dag met Travoprost EG worden gestart.

Lever- en nierfunctiestoornissen

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). Een aanpassing van de dosis is niet nodig bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Travoprost 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 (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oogkleurverandering

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 bij 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 de 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, open kamerhoekglaucoom in pseudofake patiënten en bij pigmentair of pseudo-exfoliatief glaucoom. Voorzichtigheid is dan ook geboden wanneer travoprost wordt gebruikt bij patiënten met een actieve intraoculaire ontsteking.

Afake patiënten

Macula-oedeem werd gemeld tijdens de behandeling met prostaglandine F_{2α}-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.

Contact met de huid

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

Er werd gerapporteerd dat benzalkoniumchloride, dat vaak wordt gebruikt als conserveermiddel in oftalmische producten, keratitis punctata en/of toxische ulceratieve keratopathie veroorzaakt. Aangezien Travoprost EG benzalkoniumchloride bevat, is nauwlettend toezicht vereist bij frequent of langdurig gebruik.

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

Travoprost EG bevat benzalkoniumchloride, dat oogirritatie kan veroorzaken en zachte contactlenzen kan verkleuren. Contact met zachte contactlenzen dient te worden vermeden.

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

Excipiënten

Travoprost EG bevat macrogolglycerolhydroxystearaat 40, dat huidreacties kan veroorzaken.

Pediatrische 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 pediatrische patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 hersteld is 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 voorkwam bij respectievelijk ongeveer 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 frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen werden verkregen uit klinische onderzoeken en post-marketinggegevens met travoprost.

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
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, ooghypo-esthesie, trichiasis, meibomklierontsteking, voorste-oogkamerpigmentatie, mydriase, asthenopie, wimperverkleuring, wimperverdikking
	Niet bekend	Maculairoedeem, ooglidsulcus verdiept
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Niet bekend	vertigo, tinnitus
<i>Hartaandoeningen</i>	Soms	hartkloppingen
	Zelden	onregelmatige hartfrequentie, verlaagde hartfrequentie
	Niet bekend	borstkaspijn, bradycardie, tachycardie, aritmie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Zelden	bloeddruk diastolisch verlaagd, bloeddruk systolisch verhoogd, hypotensie, hypertensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Soms	hoesten, neusverstopping, keelirritatie
	Zelden	dyspneu, astma, luchtwegaandoening, orofaryngeale pijn, dysfonie, allergische rhinitis, nasale droogheid
	Niet bekend	astma verergerd, bloedneus
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Zelden	gereactiveerde ulcus pepticum, maagdarmsstelselaandoening, constipatie, droge mond
	Niet bekend	diarree, buikpijn, misselijkheid, braken
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Soms	huidhyperpigmentatie (perioculair), huidverkleuring, abnormale haartextuur, hypertrichose
	Zelden	allergische dermatitis, contactdermatitis, erytheem, rash, haarkleurveranderingen, madarose
	Niet bekend	pruritus, haargroei abnormaal

<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Zelden	Skeletspierstelselpijn, artralgie
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Niet bekend	dysurie, urine-incontinentie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Zelden	asthenie
<i>Onderzoeken</i>	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 pediatrie subgroepen waren ook vergelijkbaar (zie rubriek 5.1). De meest frequent gemelde bijwerkingen bij de pediatrie 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 pediatrie patiënten in de 3 maanden durende pediatrie 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 FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

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 – antiglaucompreparaten en miotica – prostaglandineanalogen
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 intraoculaire 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 (met polyquaternium als conserveermiddel), 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.

Travoprost met polyquaternium-1 als conserveermiddel veroorzaakte op gekweekte humane corneale cellen en na topische oculaire toediening bij konijnen minimale toxiciteit van het oogoppervlak vergeleken met oogdruppels met benzalkoniumchloride als conserveermiddel.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van travoprost bij pediatrische patiënten van 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. Patiënten kregen ofwel travoprost 0,004 % eenmaal daags ofwel 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) ten opzichte van de uitgangswaarde in week 12 van het onderzoek. De gemiddelde IOD-verlagingen waren vergelijkbaar in de travoprost- en timololgroep (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 travoprostgroep vergelijkbaar met die in de timololgroep. De gemiddelde IOD-verlaging op week 12 in de leeftijdsgroep van 2 maanden tot < 3 jaar was 1,8 mmHg in de travoprostgroep en 7,3 mmHg in de timololgroep. IOD-verlagingen voor deze groep werden gebaseerd op slechts 6 patiënten in de timololgroep en 9 patiënten in de travoprostgroep waarbij 4 patiënten in de travoprostgroep versus 0 patiënten in de timololgroep 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 gezien na de tweede week van de behandeling en bleef consistent behouden tijdens de gehele onderzoeksperiode van 12 weken voor alle leeftijdsgroepen.

Tabel 1 – Vergelijking van de gemiddelde IOD (mmHg)-verandering vanaf de uitgangswaarde op week 12

Travoprost			Timolol		
N	Gemiddelde (SA)	N	Gemiddelde (SA)	Gemiddeld Verschil	(95 % BI)
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1, 1,0)
SA = Standardafwijking; 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/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 $F_{2\alpha}$ 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). Een aanpassing van de dosis is niet nodig bij deze patiënten.

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 gehaltebepaling (LOQ) tot 54,5 pg/ml. In 4 voorafgaande systemische farmacokinetische studies bij volwassen patiënten 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 toxiciteitsstudies bij apen bleek een tweemaal daagse toediening van een dosis van 0,45 microgram travoprost tot een vergroting van de ooglidspleet te leiden. 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.

Reproductietoxiciteitsstudies 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 toegediend kregen. Reproductie- en ontwikkelingsstudies hebben een sterk 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).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Macrogolglycerolhydroxystearaat 40
Trometamol
Dinatriumedetaat
Boorzuur (E284)
Mannitol (E421)
Natriumhydroxide
Gezuiverd water of Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

Er werden specifieke *in vitro* interactiestudies uitgevoerd met travoprost 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

Voor opening de fles in het foliezakje bewaren ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities na eerste opening.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorschijnend flesje in polypropyleen (PP) van 5 ml met een transparante druppelaar in lage dichtheidpolyethyleen (LDPE) en een witte veiligheidsschroefdop in hogedichtheidpolyethyleen (HDPE), geleverd in een beschermend foliezakje van polyethyleen tereftalaat/aluminium/polyethyleen (PET/Alu/PE). Elk flesje bevat 2,5 ml oogdruppels.

Verpakkingsgrootten: Dozen met 1, 3, 6, 9, 10 of 12 flesjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE457022
BE549422

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/04/2014.

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2019.

Datum van herziening van de tekst: 08/2019.