

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Protravis 40 mikrograma/ml kapi za oko, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml otopine sadrži 40 mikrograma travoprosta.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaki ml otopine sadrži 0.150 mg benzalkonijevog klorida i 5 mg makrogol[15]hidroksistearata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, bezbojna vodena otopina, s pH 5,7 – 6,3 i osmolalnosti 260 – 315 mOsmol/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Snižavanje povišenog intraokularnog tlaka u odraslih bolesnika s očnom hipertenzijom ili glaukomom otvorenog kuta (vidjeti dio 5.1).

Snižavanje povišenog intraokularnog tlaka u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 mjeseca do < 18 godina s očnom hipertenzijom ili pedijatrijskim glaukomom (vidjeti dio 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Primjena u odraslih, uključujući stariju populaciju*

Doza je jedna kap Protravisa jednom dnevno u konjunktivalnu vrećicu oboljelog(ih) oka(očiju). Optimalan učinak postiže se ako se doza primjenjuje uvečer.

Nakon primjene se preporučuje nazolakrimalna okluzija ili lagano zatvaranje vjeđe. Ovo može smanjiti sistemsku apsorpciju lijeka koji se primjenjuje u oko, a rezultat je smanjenje sistemskih nuspojava.

Ako se primjenjuje više od jednog oftalmološkog lijeka za topikalnu primjenu, lijekovi se moraju primijeniti s najmanje 5 minuta razmaka (vidjeti dio 4.5).

Ako se preskoči jedna doza, liječenje se mora nastaviti sa sljedećom dozom kako je planirano. Doza ne smije biti veća od jedne kapi dnevno u oboljelo(e) oko(oči).

Kada se drugi oftalmološki lijek za liječenje glaukoma zamjenjuje s Protravisom, potrebno je prekinuti primjenu drugog lijeka, a Protravis treba početi primjenjivati sljedećeg dana.

#### *Oštećenje jetre i bubrega*

Travoprost je ispitivan u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije jetre kao i u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrega (najniži klirens kreatinina 14 ml/min). Nije potrebna prilagodba doze u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Travoprost se može koristiti u pedijatrijskih bolesnika od 2 mjeseca do < 18 godina u istim dozama kao i u odraslih. Ipak, podaci o dobnoj skupini od 2 mjeseca do < 3 godine (9 bolesnika) su ograničeni (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost i djelotvornost travoprosta u djece u dobi ispod 2 mjeseca nisu ustanovljene. Podaci nisu dostupni.

#### Način primjene

Za oko.

Za bolesnike koji nose kontaktne leće, vidjeti dio 4.4.

Radi prevencije kontaminacije vrha kapaljke i otopine mora se paziti da se ne dotakne vjeđe, okolna područja ili druge površine vrhom kapaljke bočice.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Promjena boje oka

Travoprost može postupno promijeniti boju oka povećanjem broja melanosoma (pigmentnih granula) u melanocitima. Prije početka liječenja mora se upozoriti bolesnika na mogućnost ove trajne promjene boje oka. Unilateralno liječenje može dovesti do trajne heterokromije. Dugoročno djelovanje na melanocyte ili bilo koja posljedica u svezi s tim trenutno nije poznata. Promjena boje šarenice nastaje polako i može se razvijati neprimjetno kroz više mjeseci ili godina. Promjena boje oka uglavnom se opaža kod bolesnika s mješovitom obojenim šarenicama, npr. plavo-smeđe, sivo-smeđe, žuto-smeđe i zeleno-smeđe te također i kod bolesnika sa smeđim očima. Tipično je da se smeđa pigmentacija oko zjenice širi koncentrično prema periferiji zahvaćenog oka, ali cijela šarenica ili njezini dijelovi mogu postati više smeđi. Nakon prestanka terapije nije zapaženo daljnje povećanje smeđeg pigmenta šarenice.

#### Periorbitalne promjene i promjene na vjeđama

Kontrolirana klinička ispitivanja ukazuju na periorbitalno tamnjenje i/ili tamnjenje kože vjeđa kod 0,4% bolesnika, povezano s primjenom travoprosta. Periorbitalne promjene i promjene na vjeđama, uključujući produblјivanje sulkusa vjeđa, zabilježene su s analogima prostanglandina.

Travoprost može postupno mijenjati trepavice oka(očiju) koje(a) se liječi(e); ove su promjene opažene kod oko polovice bolesnika u kliničkim ispitivanjima i obuhvaćaju: povećanje duljine, deblјine, pigmentacije i/ili broja trepavica. Mehanizam promjena na trepavicama i dugoročne posljedice trenutno nisu poznate.

U ispitivanjima s majmunima pokazano je da travoprost uzrokuje lagano povećanje palpebralne fisure. Međutim, ovaj učinak nije primijećen za vrijeme kliničkih ispitivanja te se smatra da je specifičan za vrstu.

Nema iskustva s travoprostom kod upalnih stanja oka. Isto se odnosi na neovaskularni glaukom, glaukom zatvorenog kuta, uskog kuta ili kongenitalni glaukom. Postoji samo ograničeno iskustvo u tiroidnoj bolesti oka, u glaukomu otvorenog kuta pseudofakičnih bolesnika i kod pigmentnog ili pseudoeksfolijativnog glaukoma. Travoprost se stoga mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s aktivnom intraokularnom upalom.

#### Afakični bolesnici

Makularni edem makule je zabilježen tijekom liječenja s analogima prostaglandina F2 $\alpha$ . Preporučuje se oprez kod primjene travopresta u afakičnih bolesnika, pseudoafakičnih bolesnika s rupturom stražnje kapsule leće ili leća u prednjoj očnoj sobici ili kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za cistoidni makularni edem.

#### Iritis/uveitis

U bolesnika s poznatim predisponirajućim rizičnim faktorima za iritis/uveitis travoprost se mora koristiti s oprezom.

#### Kontakt s kožom

Dodir travopresta s kožom se mora izbjegavati, budući da je kod kunića opažena transdermalna apsorpcija travopresta.

Prostaglandini i analozi prostaglandina su biološki aktivni materijali koji se mogu apsorbirati kroz kožu. Žene koje su trudne ili pokušavaju zatrudniti moraju obratiti pozornost na potrebne mjere opreza kako bi spriječile direktno izlaganje sadržaju bočice. U malo vjerojatnom slučaju dodira sa značajnom količinom sadržaja bočice, potrebno je odmah i temeljito oprati mjesto izlaganja.

#### Kontaktne leće

Bolesnici se moraju uputiti da skinu kontaktne leće prije primjene Protravisa te da nakon ukapavanja pričekaju 15 minuta prije ponovnog stavljanja kontaktnih leća.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži benzalkonijev klorid koji može uzrokovati iritaciju oka i promjenu boje mekih kontaktnih leća. Kontakt s mekanim kontaktnim lećama treba izbjegavati. Potrebno je skinuti kontaktne leće prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja. Ovaj lijek sadrži makrogol[15]hidroksistearat koji može uzrokovati reakcije na koži.

#### Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene u dobnoj skupini od 2 mjeseca do < 3 godine (9 bolesnika) su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Nema podataka za djecu u dobi ispod 2 mjeseca.

U djece < 3 godine starosti koja većinom boluju od primarnog kongenitalnog glaukoma, kirurški zahvat (npr. trabekulotomija/goniotomija) ostaje prva linija liječenja.

Nema podataka o sigurnosti dugotrajne primjene u pedijatrijskoj populaciji.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene reproduktivnog potencijala/kontracepcija

Protravis ne smiju koristiti žene reproduktivne dobi/potencijala, osim ako nisu poduzete adekvatne mjere kontracepcije (vidjeti dio 5.3).

### Trudnoća

Travoprost ima štetne farmakološke učinke na trudnoću i/ili fetus/novorodenče. Protravis se ne smije primijeniti u trudnoći, osim ako je to očito neophodno.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se travoprost iz kapi za oko u majčino mlijeko u ljudi. Studije na životinjama su pokazale izlučivanje travoprosta i metabolita u majčino mlijeko. Primjena Protravis kapi kod dojilja nije preporučena.

### Plodnost

Nema podataka o učinku travoprosta na plodnost kod čovjeka. Studije na životinjama pokazale su da nema učinka na plodnost kod primjene travoprosta u dozama većim od 250 puta od maksimalno preporučene doze za primjenu u oko kod ljudi.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Travoprost ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, ipak kao i kod drugih kapi za oko, prolazno zamućenje vida ili druge smetnje vida mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako dođe do zamućenja vida kod ukapavanja, bolesnik mora pričekati dok mu se ne razbistri vid prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima s travoprostom najčešće zabilježene nuspojave bile su hiperemija oka i hiperpigmentacija irisa, a pojavile su se kod približno 20% odnosno 6 % bolesnika.

### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave razvrstane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) ili nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave su zabilježene u kliničkim ispitivanjima i praćenju travoprosta nakon stavljanja u promet.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojave</b>
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Manje često</i>	preosjetljivost, sezonska alergija
Psijijatrijski poremećaji	<i>Nepoznato</i>	depresija, anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	<i>Manje često</i>	glavobolja,
	<i>Rijetko</i>	omaglica, defekt vidnog polja, disgeuzija
Poremećaji oka	<i>Vrlo često</i>	okularna hiperemija
	<i>Često</i>	hiperpigmentacija irisa, bol u oku, nelagoda u oku, suho oko, svrbež oka, iritacija oka
	<i>Manje često</i>	erozija rožnice, uveitis, iritis, upala prednje očne

		sobice, keratitis, punktiformni keratitis, fotofobija, iscjedak iz oka, blefaritis, eritem vjeđa, periorbitalni edem, svrbež vjeđa, smanjenje oštine vida, zamagljen vid, pojačano suzenje, konjunktivitis, ektropion katarakta, stvaranje krusti na rubu vjeđe, rast trepavica
	<i>Rijetko</i>	iridociklitis, očni herpes simplex, upala oka, fotopsija, ekcem vjeđa, konjunktivalni edem, pojava obojenih ili svjetlećih krugova oko izvora svjetlosti, konjunktivalni folikuli, hipoestezija oka, trihijaza, meibomianitis, pigmentacija prednje očne sobice, midrijaza, astenopija, hiperpigmentacija trepavica, zadebljanje trepavica
	<i>Nepoznato</i>	makularni edem, produbljenje sulkusa kapka
Poremećaji uha i labirinta	<i>Nepoznato</i>	vertigo, tinitus
Srčani poremećaji	<i>Manje često</i>	palpitacije
	<i>Rijetko</i>	neppravilna srčana frekvencija, snižena srčana frekvencija
	<i>Nepoznato</i>	bol u prsištu, bradikardija, tahikardija, aritmija
Krvožilni poremećaji	<i>Rijetko</i>	sniženi dijastolički krvni tlak, povišeni sistolički krvni tlak, hipotenzija, hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	<i>Manje često</i>	kašalj, kongestija nosa, iritacija grla
	<i>Rijetko</i>	dispneja, astma, respiratorni poremećaj, orofaringealna bol, disfonija, alergijski rinitis, suhoća sluznice nosa
	<i>Nepoznato</i>	pogoršanje astme, epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	<i>Rijetko</i>	reaktivacija peptičkog ulkusa, gastrointestinalni poremećaj, konstipacija, suha usta
	<i>Nepoznato</i>	dijareja, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Manje često</i>	hiperpigmentacija kože (periokularno), diskoloracija kože, abnormalna tekstura dlaka, hipertrichoza
	<i>Rijetko</i>	alergijski dermatitis, kontaktni dermatitis, eritem, osip, promjene boje dlaka, madaroza
	<i>Nepoznato</i>	svrbež, abnormalan rast dlaka
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Rijetko</i>	mišićnokoštana bol, artralgiya
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Nepoznato</i>	dizurija, urinarna inkontinencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Rijetko</i>	astenija
Pretrage	<i>Nepoznato</i>	povišenje vrijednosti PSA (prostata specifični antigen)

U tromjesečnom ispitivanju faze 3 i sedmodnevnom ispitivanju farmakokinetike, koja su uključila 102 pedijatrijska bolesnika izložena travoprostu, vrste i karakteristike zabilježenih nuspojava bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika. Sigurnosni profili kratkotrajne primjene kod različiti pedijatrijskih podskupina bili su također slični (vidjeti dio 5.1). Najčešće zabilježene nuspojave u pedijatrijskoj populaciji bile su okularna hiperemija (16,9%) i rast trepavica (6,5 %). U sličnom tromjesečnom ispitivanju u odraslih bolesnika, incidencija pojavljivanja tih događaja bila je 11,4 % odnosno 0,0 %.

Dodatne nuspojave zabilježene u pedijatrijskih bolesnika u tromjesečnom pedijatrijskom ispitivanju (n=77) u usporedbi sa sličnim ispitivanjem u odraslih (n=185) uključile su eritem vjeđa, keratitis, pojačano suzenje i fotofobiju, sve zabilježene kao pojedinačni događaji s incidencijom od 1,3 % naspram 0,0 % zabilježenim u odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja. Topikalno predoziranje je malo vjerojatno i nije povezano s toksičnošću. Topikalno predozirani travoprost može se ispirati iz oka (očiju) mlakom vodom. Pri sumnji na oralnu ingestiju liječenje je simptomatsko i suportivno.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: oftalmici - antiglaukomijski lijekovi i miotici - analozi prostaglandina  
ATK oznaka: S01E E04

#### Mehanizam djelovanja

Travoprost, analog prostaglandina F<sub>2α</sub>, je visoko selektivni potpuni agonist koji ima visoki afinitet za FP receptor prostaglandina i snižava intraokularni tlak povećanjem otjecanja očne vodice putem trabekularne mreže i uveoskleralnih puteva. Sniženje intraokularnog tlaka kod čovjeka nastupa oko 2 sata nakon primjene, a maksimalni učinak se postiže nakon 12 sati. Značajno sniženje intraokularnog tlaka se održava najmanje 24 sata s primjenom jedne doze.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima, kod bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili očnom hipertenzijom koji su liječeni travoprostom (polikvaternij kao konzervans) doziranim jednom dnevno uvečer, pokazano je smanjenje intraokularnog tlaka od 8 do 9 mmHg (otprilike 33 %) u odnosu na početni tlak od 24 do 26 mmHg. Tijekom kliničkih pokusa sakupljeni podaci o dodatnoj terapiji travoprostom s timololom 0,5% i ograničeni podaci s brimonidinom 0,2% pokazali su aditivni učinak travoprosta s ovim lijekovima za glaukom. Klinički podaci o dodatnoj terapiji s ostalim očnim hipotenzivnim lijekovima nisu dostupni.

#### Sekundarna farmakologija

Travoprost značajno povećava protok krvi kroz glavu optičkog živca u kunića nakon 7 dana topikalne primjene na oku (1,4 mikrograma, jednom dnevno).

### Pedijatrijska populacija

Djelotvornost travoprostu u pedijatrijskih bolesnika od 2 mjeseca do manje od 18 godina starosti dokazana je u dvostruko maskiranom kliničkom ispitivanju usporedbe travoprostu u odnosu na timolol, u trajanju od 12 tjedana u 152 bolesnika s dijagnozom okularne hipertenzije ili pedijatrijskog glaukoma. Bolesnici su primali travoprost 0,004% jedanput na dan ili timolol 0,5% (ili 0,25 % za ispitanike mlađe od 3 godine) dvaput na dan. Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena intraokularnog tlaka (IOT) u odnosu na početnu vrijednost u 12. tjednu ispitivanja. Srednje vrijednosti sniženja IOT-a u skupinama koje su primale travoprost i timolol bile su slične (vidjeti tablicu 1).

U dobnim skupinama od 3 do <12 godina (n=36) i od 12 do <18 godina (n=26), srednja vrijednost sniženja IOT-a u 12. tjednu u skupini koja je primala travoprost bila je slična onoj u skupini koja je primala timolol. Srednja vrijednost sniženja IOT-a u 12. tjednu u dobnj skupini od 2 mjeseca do < 3 godine bila je 1,8 mmHg u skupini koja je primala travoprost i 7,3 mmHg u skupini koja je primala timolol. Sniženja IOT-a za ovu skupinu temeljena su na samo 6 bolesnika u skupini koja je primala timolol i 9 bolesnika u skupini koja je primala travoprost gdje 4 bolesnika u skupini koja je primala travoprost naspram 0 bolesnika u skupini koja je primala timolol nije imalo relevantne srednje vrijednosti sniženja IOT-a u 12.tjednu. Nema podataka za djecu ispod 2 mjeseca starosti.

Učinak na IOT zabilježen je nakon drugog tjedna liječenja te se konzistentno održavao kroz 12 tjedana ispitivanja, u svim dobnim skupinama.

**Tablica 1 – Usporedba srednje vrijednosti promjene IOT-a u odnosu na početnu vrijednost (mmHg) u 12. tjednu.**

Travoprost		Timolol			
N	Srednja vrijednost (SE)	N	Srednja vrijednost (SE)	Srednja vrijednost razlike <sup>a</sup>	(95% CI)
53	-6.4 (1.05)	60	-5.8 (0.96)	-0.5	(-2.1,1.0)

SE== Standardna pogreška; CI = Interval pouzdanosti;

<sup>a</sup>Srednja vrijednost razlike je travoprost – timolol. Procjene su temeljene na srednjim vrijednostima po metodi najmanjih kvadrata, izvedene iz statističkog modela koji uzima u obzir korelaciju mjerenja IOT-a za pojedinog bolesnika, pri čemu su u model unesena primarna dijagnoza i početna vrijednost IOZ-a.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Travoprost je esterski predlijek. Apsorbira se kroz rožnicu gdje se izopropilni ester hidrolizira u aktivnu slobodnu kiselinu. Studije na kunićima su pokazale vršnu koncentraciju od 20 ng/ml slobodnih kiselina u očnoj vodici 1 do 2 sata nakon topikalne primjene travoprostu. Koncentracija u očnoj vodici se smanjuje s poluvremenom od otprilike 1,5 sat.

### Distribucija

Nakon topikalne okularne primjene travoprostu na zdravim dobrovoljcima opisana je niska sistemska izloženost aktivnoj slobodnoj kiselinu. Zabilježena je vršna koncentracija aktivne slobodne kiseline u plazmi od 25 pg/ml ili manje 10-30 minuta nakon primjene doze. Nakon toga, razina u plazmi brzo pada ispod limita kvantitativnog testa od 10 pg/ml prije isteka jednog sata nakon primjene. Zahvaljujući niskoj koncentraciji u plazmi i brzom eliminaciji nakon topikalnog doziranja, poluvrijeme eliminacije aktivne slobodne kiseline u čovjeka ne može se odrediti.



### Biotransformacija

Metaboliziranje je glavni put eliminacije i travoprost a i aktivne slobodne kiseline. Sistemski metabolički putevi paralelni su s onima endogenih prostaglandina F<sub>2α</sub>, za koje je karakteristična redukcija 13-14 dvostruke veze te oksidacija 15-hidroksilnih i β-oksidacijskih grana gornjeg postraničnog lanca.

### Eliminacija

Travoprost slobodna kiselina i njezini metaboliti većim dijelom se izlučuju putem bubrega. Travoprost je ispitivan u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije jetre i u bolesnika s blagim do teškim zatajenjem bubrežne funkcije (najniži klirens kreatinina 14 ml/min). Prilagodba doziranja u ovih bolesnika nije neophodna.

### *Pedijatrijska populacija*

Ispitivanje farmakokinetike u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 mjeseca do < 18 godina pokazalo je vrlo nisku izloženost travoprost slobodnoj kiselini u plazmi, s koncentracijama u rasponu od ispod 10 pg/ml granice kvantifikacije testa (BLQ) do 54,5 pg/ml. U 4 ranija ispitivanja sistemske farmakokinetike u odrasloj populaciji, koncentracija travoprost slobodne kiseline u plazmi bila je u rasponu od BLQ do 52,0 pg/ml. Dok je u svim ispitivanjima većina podataka o plazmi bila nemjerljiva, onemogućujući statističku usporedbu sistemske izloženosti kroz dobne skupine, ukupni trend pokazuje da je izloženost travoprost slobodnoj kiselini u plazmi nakon topikalne primjene travoprost a vrlo niska kroz sve dobne skupine koje su praćene.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U studijama očne toksičnosti u majmuna primjena travoprost a u dozi od 0,45 mikrograma, dvaput dnevno, pokazala je induciranje povećanja palpebralne fisure. Topikalna primjena travoprost a u oko kod majmuna pri koncentracijama do 0,012% u desno oko dvaput dnevno tijekom jedne godine, nije rezultirala sistemskom toksičnošću.

Provedene su studije reproduktivne toksičnosti u štakora, miševa i kunića sistemskim putem. Nalazi su ovisni o aktivnosti agonista FP receptora u uterusu i uključuju ranu smrtnost embrija, postimplantacijski gubitak i fetotoksičnost. Kod skotne ženke štakora sistemska primjena travoprost a u dozama većim od 200 puta od kliničke doze, tijekom razdoblja organogeneze, rezultirala je povećanom incidencijom malformacija. Niske razine radioaktivnosti izmjerene su u amnijskoj tekućini i tkivima fetusa skotnih ženki štakora kojima je davan 3H-travoprost. Reproductivne i razvojne studije su pokazale snažni učinak na gubitak fetusa s visokom stopom primijećenom u štakora i miševa (180 pg/ml odnosno 30 pg/ml plazme) kod izloženosti dozama 1,2 do 6 puta većim od kliničke izloženosti (do 25 pg/ml).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

benzalkonijev klorid  
makrogol[15]hidroksistearat  
trometamol  
boratna kiselina (E284)  
dinatrijev edetat  
manitol (E421)  
natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina (za pH podešavanje)  
pročišćena voda



## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

Provedene su specifične *in vitro* studije s travoprostom i drugim lijekovima koji sadrže tiomersal. Nije zamijećena precipitacija.

## **6.3 Rok valjanosti**

Prije prvog otvaranja: 2 godine

Nakon prvog otvaranja: 28 dana

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Plastična polipropilenska (PP) bočica od 5 ml s polietilenskim nastavkom za kapanje(LDPE) manje gustoće i polietilenskim zatvaračem visoke gustoće (HDPE). Jedna bočica od 5 ml sadrži 2,5 ml otopine. Bočica je stavljena u kartonsku kutiju.

*Pakiranje:* 1 bočica u kartonskoj kutiji.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Češka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-627004785

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21.03.2017.  
Datum posljednje obnove odobrenja: /27.06.2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27.06.2022.