

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lytrescio, 40 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 40 mikrogramów trawoprostu (*Travoprostum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 ml roztworu zawiera 0,15 mg benzalkoniowego chlorku w postaci roztworu oraz 5 mg makrogloglicerolu hydroksystearynianu 40 (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Przezroczysty, bezbarwny płyn o pH 5,5 – 6,5.

Osmolalność: 265–320 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zmniejszenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem ocznym lub jaskrą otwartego kąta (patrz punkt 5.1).

Zmniejszenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u dzieci i młodzieży w wieku od 2 miesięcy do <18 lat z nadciśnieniem ocznym lub jaskrą dziecięcą (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie u dorosłych (również u osób w podeszłym wieku)

Zalecaną dawką jest jedna kropla produktu leczniczego Lytrescio podawana raz na dobę do worka spojówkowego chorego oka (oczu). Optymalne działanie uzyskuje się, podając produkt leczniczy wieczorem.

W celu zmniejszenia wchłaniania do krwi produktów leczniczych podawanych do oka i związanych z tym ogólnych działań niepożądanych zaleca się uciskanie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powieki po podaniu kropli.

Jeśli pacjent stosuje więcej niż jeden miejscowo działający okulistyczny produkt leczniczy, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między podaniem kolejnego produktu leczniczego (patrz punkt 4.5).

W razie pominięcia jednej dawki produktu leczniczego, leczenie należy kontynuować, stosując następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy przekraczać dawki, którą jest 1 kropla podawana do chorego oka (oczu) raz na dobę.

Jeśli dotychczas stosowany przeciwjaskrowy produkt leczniczy zamienia się na trawoprost, podawanie innego produktu leczniczego należy przerwać, a stosowanie trawoprostu rozpocząć w dniu następnym.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Badano stosowanie trawoprostu u pacjentów z lekkimi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów z lekkimi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (z klirensiem kreatyniny wynoszącym nawet 14 ml/min). Modyfikacja dawkowania u tych pacjentów nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Trawoprost można stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 2 miesięcy do mniej niż 18 lat w tej samej dawce, co u dorosłych. Liczba danych uzyskana w grupie wiekowej od 2 miesięcy do <3 lat (9 pacjentów) jest ograniczona (patrz punkt 5.1).

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trawoprostu u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy. Brak dostępnych danych.

Sposób stosowania

Podanie do oka.

Informacja dla pacjentów stosujących soczewki kontaktowe znajduje się w punkcie 4.4.

Osłonkę ochronną należy zdjąć z butelki bezpośrednio przed pierwszym użyciem. Aby nie dopuścić do zanieczyszczenia końcówki zakraplacza i roztworu, należy zachować ostrożność i nie dotykać końcówką zakraplacza powiek, okolic oka ani innych powierzchni.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiana koloru tęczówki

Trawoprost może stopniowo zmieniać kolor oka przez zwiększenie liczby melanosomów (ziarnistości barwnikowych) w melanocytach. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości trwałej zmiany zabarwienia oka. Leczenie jednego oka może spowodować trwałą heterochromię. Nie jest znany odległy wpływ stosowania trawoprostu na melanocyty ani jego następstwa. Zmiana zabarwienia tęczówki postępuje powoli i mogą pozostawać niezauważona przez miesiące, a nawet lata. Zmianę barwy oka obserwowano przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego, tzn. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych, ale notowano je również u pacjentów z oczami koloru brązowego. Zwykle brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki w leczonym oku, ale również cała tęczówka lub jej część może stać się bardziej brązowa. Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczówki.

Zmiany wokół gałek ocznych i na powiekach

W kontrolowanych badaniach klinicznych związane ze stosowaniem trawoprostu ciemnienie skóry w okolicy okołoooczodołowej i (lub) powieki notowano u 0,4% pacjentów. Zmiany w okolicy okołoooczodołowej i powieki, w tym pogłębienie bruzdy powiekowej, obserwowano również po zastosowaniu analogów prostaglandyn.

Trawoprost może stopniowo zmieniać wygląd rzęs leczonego oka (oczu); zmiany te obserwowano u około połowy pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych i obejmują one: wydłużenie, pogrubienie, zmianę zabarwienia i (lub) liczby rzęs. Mechanizm tych zmian oraz ich odległe następstwa nie są obecnie znane.

W badaniach na małpach wykazano, że trawoprost nieznacznie powiększa szparę powiekową. Działania takiego nie obserwowano jednak w trakcie badań klinicznych i uznaje się je za specyficzne gatunkowo.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania trawoprostu w stanach zapalnych oka, w jaskrze neowaskularnej, jaskrze z zamkniętym lub z wąskim kątem przesączania albo jaskrze wrodzonej, zaś tylko ograniczone doświadczenie dostępne jest w chorobach oka na tle chorób tarczycy, jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudofakią oraz w jaskrze barwnikowej lub w jaskrze w przebiegu zespołu rzekomej eksfoliacji. Z tego względu trawoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnym stanem zapalnym wewnątrz oka.

Pacjenci z bezsoczewkowością (afakią)

Podczas leczenia analogami prostaglandyny F2a notowano przypadki obrzęku płamki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trawoprostu u pacjentów z afakią, pacjentów z pseudofakią z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, bądź u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka torbielowatej postaci obrzęku płamki.

Zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej oka

Trawoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka sprzyjającymi zapaleniu tęczówki lub błony naczyniowej oka.

Kontakt ze skórą

Należy unikać kontaktu trawoprostu ze skórą, gdyż u królików wykazano przezskórne wchłanianie trawoprostu.

Prostaglandyny i analogi prostaglandyn są substancjami czynnymi biologicznie, które mogą być wchłaniane przez skórę. Kobiety w ciąży lub usiłujące zajść w ciążę powinny zachować ostrożność w celu uniknięcia bezpośredniego narażenia na zawartość butelki. W razie mało prawdopodobnego kontaktu ze znaczącą ilością zawartości butelki należy niezwłocznie i dokładnie zmyć narażone miejsce.

Soczewki kontaktowe

Pacjentów należy poinformować o konieczności wyjęcia soczewek kontaktowych przed zastosowaniem produktu leczniczego Lytrescio i odczekania 15 minut od podania kropli do ponownego ich włożenia.

Substancje pomocnicze

Istnieją doniesienia, że benzalkoniowy chlorek, środek konserwujący często stosowany w okulistycznych produktach leczniczych, powoduje punktowe zapalenie rogówki i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię. Ze względu na obecność chlorku benzalkoniowego, konieczne jest ścisłe kontrolowanie stanu pacjentów, którzy stosują produkt leczniczy Lytrescio często lub przez długi czas.

Produkt leczniczy Lytrescio zawiera benzalkoniowy chlorek, który może powodować podrażnienie oka i odbarwia miękkie soczewki kontaktowe. Należy unikać jego kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi.

Produkt leczniczy Lytrescio zawiera makroglicerol hydroksystearynian 40, który może wywoływać reakcje skórne.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trawoprostu u dzieci w grupie wiekowej od 2 miesięcy do <3 lat (9 pacjentów) są ograniczone (patrz punkt 5.1). Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy.

U dzieci w wieku poniżej 3 lat, u których występuje głównie pierwotna jaskra wrodzona (ang. primary congenital glaucoma, PCG), leczenie chirurgiczne (np. trabekulektomia/goniotomia) pozostaje

leczeniem pierwszej linii.

Nie są dostępne długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Trawoprostu nie wolno stosować u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Trawoprost ma szkodliwe działanie farmakologiczne na przebieg ciąży, płód albo noworodka. Produktu leczniczego Lytresco nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny matki wymaga leczenia trawoprostem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trawoprost podany w kroplach do oczu przenika do mleka kobiecego. Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne z badań na zwierzętach wykazały przenikanie trawoprostu i jego metabolitów do mleka karmiących samic. Nie zaleca się stosowania trawoprostu u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu trawoprostu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały, aby trawoprost w dawkach 250-krotnie większych niż maksymalna dawka zalecana do stosowania do oczu u ludzi wpływał na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trawoprost nie wpływa lub ma nieznaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale tak jak w przypadku wszystkich kropli do oczu, przemijające zamazane widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na wykonywanie tych czynności. Jeśli po zastosowaniu kropli widzenie jest niewyraźne, do czasu jego ustąpienia nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z zastosowaniem trawoprostu najczęstszymi działaniami niepożądanymi były przekrwienie oka i nadmierna pigmentacja tęczówki, występujące odpowiednio u około 20% i 6% pacjentów

Wymienione niżej działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy określającej częstość działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem.

Przedstawione działania niepożądane odnotowano w trakcie badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu trawoprostu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	opryszczka pospolita, opryszczkowe zapalenie rogówki
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość, alergia sezonowa
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	depresja, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia pola widzenia
	Rzadko	zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Bardzo często	przekrwienie gałki ocznej
	Często	nadmierna pigmentacja tęczówki, ból oka, odczucie dyskomfortu w oku, suchość oka, świąd oka, podrażnienie oka
	Niezbyt często	nadżerki rogówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie komory przedniej oka, zapalenie rogówki, punkcikowe zapalenie rogówki, światłowstręt, wydzielina z oka, zapalenie powiek, rumień powieki, obrzęk okołoczołowy, świąd powiek, zmniejszenie ostrości wzroku, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, wywinięcie powieki, zaćma, strupki na brzegach powiek, nadmierny wzrost rzęs, zmiana zabarwienia rzęs, astenopia
	Rzadko	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowatego, zapalenie oka, fotopsja, wyprysk na powiekach, obrzęk spojówek, widzenie efektu halo, grudki na spojówkach, niedoczulica oka, zapalenie gruczołów tarczkowych, zabarwienie komory przedniej, rozszerzenie źrenic, pogrubienie rzęs
	Częstość nieznana	obrzęk plamki, zapadnięcie gałek ocznych
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kołatanie serca
	Rzadko	nieregularna czynność serca, zwolniona czynność serca
	Częstość nieznana	ból w klatce piersiowej, bradykardia, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego, zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	duszność, astma, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie gardła
	Rzadko	zaburzenia oddychania, ból jamy ustnej i krtani, kaszel, dysfonia
	Częstość nieznana	zaostrzenie astmy
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	uaktywnienie choroby wrzodowej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaparcie, suchość w jamie ustnej
	Częstość nieznana	biegunka, ból brzucha, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	nadmierna pigmentacja skóry (wokół oczu), przebarwienie skóry, nieprawidłowa struktura włosów, nadmierne owłosienie

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
	Rzadko	alergiczne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, rumień, wysypka, zmiany koloru włosów, utrata rzęs (i czasami brwi)
	Częstość nieznana	świąd, nieprawidłowy wzrost włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	ból mięśni i kości
	Częstość nieznana	ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	dyzuria, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	astenia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	zwiększenie stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA)

Dzieci i młodzież

W trwającym 3 miesiące badaniu III fazy oraz w 7-dniowym badaniu farmakokinetyki z udziałem 102 pacjentów pediatrycznych, którym podawano trawoprost, rodzaj i charakter zgłaszanych działań niepożądanych był podobny do obserwowanych u dorosłych pacjentów. Podobny był również profil krótkoterminowego bezpieczeństwa stosowania w różnych podgrupach dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym odnotowanym u dzieci i młodzieży było przekrwienie oczu (16,9%) i wzrost rzęs (6,5%). W podobnym 3-miesięcznym badaniu u dorosłych pacjentów reakcje te występowały z częstością, odpowiednio, 11,4% i 0%.

Do dodatkowych działań niepożądanych zgłaszanych w 3-miesięcznym badaniu u dzieci i młodzieży (n=77), w porównaniu z podobnym badaniem u dorosłych (n=185), należały: rumień powieki, zapalenie rogówki, nasilone łzawienie i światłowstręt. Wszystkie zgłaszane były jako pojedyncze zdarzenia, z częstością 1,3% wobec 0% u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano przypadków przedawkowania. Jest mało prawdopodobne, aby miało miejsce przedawkowanie po podaniu miejscowym albo żeby wiązało się ono z działaniem toksycznym. Nadmierną ilość zastosowanego miejscowo trawoprostu można wypłukać z oka (oczu) letnią wodą. W razie podejrzenia przyjęcia produktu leczniczego drogą doustną leczenie jest objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyny.
Kod ATC: S01EE04

Mechanizm działania

Trawoprost, analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$, jest pełnym agonistą o dużej wybiórczości, wykazującym powinowactwo do receptora prostaglandynowego FP. Zmniejsza on ciśnienie śródgałkowe, zwiększając odpływ cieczy wodnistej przez siateczkę beleczkowania i drogi naczyniówkowo-twardówkowe. Zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego u ludzi następuje po upływie około 2 godzin od podania trawoprostu, a maksymalne działanie uzyskuje się po 12 godzinach. Zmniejszone ciśnienie śródgałkowe po podaniu pojedynczej dawki może utrzymywać się przez co najmniej 24 godziny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu klinicznym u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, którym raz na dobę, wieczorem podawano krople do oczu z trawoprostem (konserwowane polikwaternium), wykazano zmniejszenie o 8 do 9 mmHg (o około 33%) wyjściowego ciśnienia śródgałkowego wynoszącego od 24 do 26 mmHg. Zgromadzone w badaniach klinicznych dane na temat stosowania trawoprostu dodanego do terapii 0,5% roztworem tymololu oraz ograniczone dane na temat jego stosowania z 0,2% roztworem brymonidyny, wykazały działanie addycyjne trawoprostu z tymi przeciwjaskrowymi produktami leczniczymi. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania trawoprostu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi ciśnienie śródgałkowe.

Wtórne działania farmakologiczne

Trawoprost znacząco zwiększał przepływ krwi w tarczy nerwu wzrokowego u królików po 7 dniach podawania miejscowego do oka (raz na dobę 1,4 mikrograma).

W badaniach prowadzonych na hodowlach tkankowych ludzkich komórek rogówki oraz u królików po podaniu miejscowym do oka trawoprost konserwowany polikwaternium-1 wykazywał minimalne działanie toksyczne na powierzchnię oka w porównaniu z kroplami do oczu konserwowanymi chlorkiem benzalkoniowym.

Dzieci i młodzież

Skuteczność trawoprostu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 miesięcy do poniżej 18 lat wykazano w trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, porównującym trawoprost z tymololem u 152 pacjentów z rozpoznanym nadciśnieniem ocznym lub jaskrą dziecięcą. Pacjentom podawano albo trawoprost 0,004% raz na dobę, albo tymolol 0,5% (lub 0,25% u dzieci w wieku poniżej 3 lat) dwa razy na dobę. Pierwszorzędowym punktem oceny skuteczności była zmiana ciśnienia śródgałkowego (ang. intraocular pressure, IOP) w 12. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową. Średnie zmniejszenie IOP w grupie trawoprostu i tymololu było podobne (patrz tabela 1).

W grupach wiekowych od 3 do poniżej 12 lat ($n=36$) oraz od 12 do poniżej 18 lat ($n=26$) średnie zmniejszenie IOP w 12. tygodniu u pacjentów otrzymujących trawoprost i u otrzymujących tymolol było podobne. Średnie zmniejszenie IOP w 12. tygodniu w grupie wiekowej od 2 miesięcy do poniżej 3 lat wynosiło 1,8 mmHg w grupie trawoprostu oraz 7,3 mmHg w grupie tymololu. Zmniejszenie wartości IOP w tej grupie wiekowej obliczono na podstawie wyników uzyskanych tylko od 6 pacjentów w grupie tymololu oraz 9 pacjentów w grupie trawoprostu, podczas gdy u 4 pacjentów w grupie trawoprostu wobec 0 pacjentów w grupie tymololu nie zaobserwowano istotnego średniego zmniejszenia wartości IOP w 12. tygodniu. Nie ma dostępnych danych dla dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy.

Wpływ na ciśnienie śródgałkowe obserwowano od drugiego tygodnia leczenia i utrzymywał się on na stałym poziomie przez 12 tygodni trwania badania we wszystkich grupach wiekowych.

Tabela 1: Porównanie zmiany średniej wartości IOP w tygodniu 12. wobec wartości wyjściowych (mmHg)

Trawoprost		Tymolol		Średnia różnica ^a	(95% CI)
N	Średnia (OS)	N	Średnia (OS)		
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1, 1,0)

OS = odchylenie standardowe; CI = przedział ufności

^a Średnia różnica między trawoprostem a tymololem. Wyniki oszacowano wykorzystując metodę najmniejszych kwadratów na podstawie modelu statystycznego właściwego dla skorelowanych pomiarów wartości ciśnienia śródgałkowego dla danego pacjenta. Model uwzględniał pierwotną diagnozę oraz stratyfikowaną wartość wyjściową IOP.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Trawoprost jest prolekiem w postaci estru. Jest wchłaniany przez rogówkę, gdzie ester izopropylowy jest hydrolizowany do czynnego wolnego kwasu. W badaniach na królikach maksymalne stężenie wolnego kwasu w cieczy wodnistej, wynoszące 20 ng/ml, notowano po jednej do dwóch godzin od miejscowego podania trawoprostu. Stężenie w cieczy wodnistej zmniejszało się z czasem, a okres półtrwania wynosił około 1,5 godziny.

Dystrybucja

U zdrowych ochotników wykazano, że po miejscowym podaniu trawoprostu do oka układowa ekspozycja na czynny wolny kwas jest mała. Maksymalne stężenie czynnego wolnego kwasu w osoczu, wynoszące 25 pg/ml lub mniej, notowano między 10. a 30. minutą od podania leku. Przed upływem 1 godziny stężenie w osoczu szybko zmniejszało się do wartości poniżej 10 pg/ml, stanowiącej granicę oznaczalności ilościowej. Ze względu na małe stężenie w osoczu oraz szybką eliminację po podaniu miejscowym, nie można było określić okresu półtrwania w fazie eliminacji czynnego wolnego kwasu u ludzi.

Metabolizm

Metabolizm jest główną drogą eliminacji zarówno trawoprostu, jak i czynnego wolnego kwasu. Układowe szlaki metaboliczne trawoprostu są takie same, jak szlaki metaboliczne endogennej prostaglandyny F_{2α}, charakteryzujące się redukcją podwójnego wiązania w położeniu 13-14, utlenianiem grupy 15-hydroksylowej i β-oksydacyjnym skracaniem górnego łańcucha bocznego.

Wydalanie

Trawoprost w postaci kwasowej i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki. Trawoprost badano u pacjentów z lekkimi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby i u pacjentów z lekkimi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (z klirensiem kreatyniny wynoszącym nawet 14 ml/min). Dostosowanie dawki u tych pacjentów nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Badanie farmakokinetyki u dzieci i młodzieży w wieku od 2 miesięcy do poniżej 18 lat wykazało bardzo małą ekspozycję na wolny kwas trawoprostu w osoczu, w zakresie stężeń od poniżej 10 pg/ml (granica oznaczalności) do 54,5 pg/ml. W 4 poprzednich badaniach ogólnej farmakokinetyki u dorosłych pacjentów stężenie wolnego kwasu trawoprostu w osoczu było w zakresie od poniżej granicy oznaczalności do 52,0 pg/ml. We wszystkich badaniach, w większości przypadków stężenia w osoczu były nieoznaczalne, co uniemożliwiło ocenę statystyczną ogólnej ekspozycji w poszczególnych grupach wiekowych, jednak ogólny trend wskazuje, że ekspozycja na wolny kwas trawoprostu w osoczu po podaniu miejscowym trawoprostu jest bardzo mała we wszystkich badanych grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksycznego wpływu na narząd wzroku u małp wykazano, że trawoprost w dawce 0,45 mikrograma podawanej dwa razy na dobę powodował powiększenie szpary powiekowej. U małp miejscowe podawanie trawoprostu w stężeniach do 0,012% do prawego oka dwa razy na dobę przez jeden rok nie wywołało toksyczności układowej.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję po podaniu ogólnym prowadzono na szczurach, myszach i królikach. Obserwowane zmiany wiązały się z agonistycznym działaniem na receptor FP w macicy i objawiały się wczesną śmiertelnością zarodków, poimplantacyjną utratą płodów,

toksycznym działaniem na płody. Trawoprost podawany ogólnie ciężarnym samicom szczurów w okresie organogenezy w dawkach ponad 200 razy większych od dawek klinicznych, zwiększał częstość wad wrodzonych. U ciężarnych samic szczurów otrzymujących trawoprost znakowany ^3H nieznaczną radioaktywność oznaczano w płynie owodniowym i w tkankach płodu. Badania wpływu na reprodukcję i rozwój wykazały znaczny wpływ trawoprostu na utratę płodów, którą obserwowano z dużą częstością u szczurów i myszy przy stężeniach w osoczu, odpowiednio, 180 pg/ml i 30 pg/ml, odpowiadających ekspozycji od 1,2 do 6 razy większej niż warunkach klinicznych (do 25 pg/ml).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogloglicerolu hydroksystearynian 40
Benzalkoniowy chlorek, roztwór
Disodu edetynian
Kwas borowy
Trometamol
Mannitol
Sodu wodorotlenek
Kwas solny
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

Przeprowadzono szczególne badania interakcji w warunkach *in vitro* z zastosowaniem tego produktu leczniczego i produktów leczniczych zawierających tiomersal. Nie obserwowano wytrącania się osadu.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik pojemności 2,5 ml z kroplomierzem i zakrętką z PP umieszczony w torebce ochronnej.
Wielkość opakowań: 1 lub 3 pojemniki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22017

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.09.2016