

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Travoprost Zentiva, 40 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 40 mikrogramów travoprostu.

Średnia zawartość substancji czynnej w przeliczeniu na kroplę: 0,97 - 1,4 µg

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera 150 mikrogramów benzalkoniowego chlorku oraz 5 mg makrogoliglicerolu hydroksystearynianu 40 (patrz punkt 4.4.).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór

pH: 5,5-7,0

Osmolalność: 266-294 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem ocznym lub jaskrą z otwartym kątem przesączania (patrz punkt 5.1).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych, w tym u pacjentów w podeszłym wieku

Dawka dobową produktu leczniczego Travoprost Zentiva to jedna kropla podawana do worka spojówkowego oka (oczu) objętego procesem chorobowym. Optymalny efekt uzyskuje się, gdy dawka podawana jest wieczorem.

Po podaniu zalecane jest uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powieki. Może to ograniczyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktów leczniczych podawanych do oka oraz zmniejszyć występowanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Jeśli stosowany jest więcej niż jeden produkt leczniczy, miejscowo do oczu, należy je podawać co najmniej w pięciominutowych odstępach czasu (patrz punkt 4.5).

W przypadku pominięcia dawki należy kontynuować leczenie, podając kolejną, zaplanowaną dawkę.

Dawka dobową nie powinna być większa niż jedna kropla podawana do oka (oczu) objętego procesem chorobowym.

W przypadku zastąpienia produktem leczniczym Travoprost Zentiva innego leku okulistycznego przeciw jaskrze należy przerwać stosowanie innego produktu leczniczego, a podawanie produktu leczniczego Travoprost Zentiva należy rozpocząć następnego dnia.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Trawoprost badano u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny na poziomie do 14 ml/min). Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Trawoprost może być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 2 miesięcy do poniżej 18 lat z zastosowaniem dawkowania jak u dorosłych. Jednak dane pochodzące od pacjentów w wieku od 2 miesięcy do poniżej 3 lat (9 pacjentów) są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności trawoprostu u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Pacjenci stosujący soczewki kontaktowe, patrz punkt 4.4.

Pacjent powinien usunąć saszetkę ochronną bezpośrednio przed pierwszym użyciem. W celu zapobiegania zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza oraz roztworu, należy zachować ostrożność i unikać dotykania końcówką kroplomierza powiek, przyległych okolic lub 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 oczu

Trawoprost może stopniowo zmienić kolor oczu, zwiększając liczbę melanosomów (ziarnistości barwnikowych) w melanocytach. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości trwałej zmiany barwy oczu. Jednostronne leczenie może spowodować trwałą różnobarwność oczu. Długotrwały wpływ na melanocyty oraz jakiegokolwiek jego następstwa obecnie nie są znane. Zmiana zabarwienia tęczęwki zachodzi powoli i może pozostać niezauważalna w ciągu miesięcy lub lat. Zmianę w kolorze oczu dostrzegano głównie u pacjentów o mieszanym zabarwieniu tęczęwek, np. niebiesko-brązowym, szaro-brązowym, żółto-brązowym i zielono-brązowym; jednakże zaobserwowano ją również u pacjentów z brązową barwą oczu. Najczęściej brązowa pigmentacja wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie ku obwodowi dotkniętych chorobą oczu, ale możliwe jest również, aby cała tęczęwka lub jej fragmenty stały się bardziej brązowe. Po przerwaniu leczenia nie obserwowano dalszego nasilenia zmiany zabarwienia tęczęwki na brązowo.

Zmiany wokół gałek ocznych i na powiekach

W kontrolowanych badaniach klinicznych u 0,4% pacjentów odnotowano zaciemnienie skóry wokół gałek ocznych i (lub) na powiekach, występujące w związku ze stosowaniem trawoprostu.

W związku ze stosowaniem analogów prostaglandyn obserwowano zmiany wokół gałek ocznych i na powiekach, w tym pogłębienie bruzdy powiekowej.

Trawoprost może powodować stopniowe zmiany rzęs leczonego oka (lub oczu). W badaniach klinicznych zmiany te zaobserwowano u około połowy pacjentów i obejmowały one: zwiększenie długości, grubości, zabarwienia i (lub) liczby rzęs. Mechanizm powstawania zmian dotyczących rzęs oraz ich długoterminowe następstwa są obecnie nieznane.

W badaniach przeprowadzonych na małpach wykazano, iż trawoprost powoduje niewielkie powiększenie szpary międzypowiekowej. Działania takiego nie obserwowano podczas badań klinicznych i uważa się je za specyficzne gatunkowo.

Brak danych na temat stosowania trawoprostu w stanach zapalnych oka, takich jak: jaskra neowaskularna, jaskra z zamkniętym kątem przesączania, jaskra z wąskim kątem przesączania, jaskra wrodzona. Istnieją ograniczone dane na temat stosowania w orbitopatii tarczycowej, w jaskrze z otwartym kątem przesączania u pacjentów z bezsoczewkowością rzekomą oraz w jaskrze barwnikowej lub przebiegu zespołu rzekomej eksfoliacji. Należy dlatego zachować ostrożność w okresie stosowania trawoprostu u pacjentów z czynnym stanem zapalnym wewnątrz oka.

Pacjenci z bezsoczewkowością

W okresie stosowania analogów prostaglandyny $F_{2\alpha}$ zgłaszano przypadki obrzęku płamki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trawoprostu u pacjentów z bezsoczewkowością, bezsoczewkowością rzekomą z przerwaną torebką tylną soczewki lub soczewkami przedniokomorowymi; lub u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka torbielowatego obrzęku płamki.

Zapalenie tęczówki i (lub) błony naczyniowej oka

Trawoprost należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znanymi skłonnościami do zapalenia tęczówki i (lub) zapalenia błony naczyniowej oka.

Kontakt ze skórą

Należy unikać kontaktu trawoprostu ze skórą, ponieważ w badaniach na królikach wykazano przezskórne wchłanianie trawoprostu.

Zgłaszano, iż chlorek benzalkoniowy, stosowany często, jako środek konserwujący w produktach okulistycznych, powoduje punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię. Ponieważ Trawoprost Zentiva zawiera chlorek benzalkoniowy, przy częstym lub długotrwałym stosowaniu wymagana jest ścisła obserwacja pacjenta.

Prostaglandyny i analogi prostaglandyn stanowią materiał aktywny biologicznie, który może się wchłaniać przez skórę. Kobiety w ciąży lub zamierzające zajść w ciążę powinny podjąć odpowiednie środki ostrożności, aby uniknąć bezpośredniego narażenia na zawartość butelki. W przypadku nieprzewidzianego kontaktu ze znaczną ilością zawartości butelki, należy natychmiast starannie oczyścić narażoną powierzchnię.

Soczewki kontaktowe

Należy poinformować pacjentów o konieczności zdejmowania soczewek kontaktowych przed aplikacją produktu Trawoprost Zentiva, a po jego zakropleniu o konieczności odczekania 15 minut przed ponownym założeniem soczewek..

Substancje pomocnicze

Trawoprost Zentiva zawiera chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie. Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi, ponieważ może powodować ich przebarwienie.

Trawoprost Zentiva zawiera makroglicerolu hydroksystearynian 40, mogący powodować reakcje skórne.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do poniżej 3 lat (9 pacjentów) są ograniczone (patrz punkt 5.1). Nie ma dostępnych danych dla dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy.

U dzieci w wieku poniżej 3 lat, u których głównie występuje pierwotna jaskra wrodzoną, leczenie chirurgiczne (np. trabekulektomia i (lub) goniotomia) jest leczeniem pierwszego rzutu.

Nie ma dostępnych długoterminowych danych dotyczących 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 i (lub) antykoncepcja

Trawoprost nie może być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym, o ile nie zostaną zastosowane odpowiednie metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Trawoprost wywiera szkodliwe działanie farmakologiczne na ciążę i (lub) rozwój płodu i (lub) noworodka. Trawoprostu nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy u ludzi trawoprost w postaci kropli do oczu przenika do mleka matki. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że trawoprost i jego metabolity przenikają do mleka matki. Nie zaleca się stosowania trawoprostu u matek karmiących piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych na temat wpływu trawoprostu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu trawoprostu na płodność w dawkach ponad 250-krotnie większych, niż maksymalna zalecana dawka u ludzi, stosowana do oka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trawoprost nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak podobnie jak po zastosowaniu innych kropli do oczu, przejściowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jeśli po zakropleniu produktu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługi maszyn musi poczekać do momentu odzyskania ostrości widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych trawoprostu, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były przekrwienie gałki ocznej oraz nadmierne zabarwienie tęczęwki, występujące odpowiednio u około 20% i 6% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane sklasyfikowano zgodnie z następującą konwencją: 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 ($< 1/10\ 000$) lub nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie określającej częstość występowania, działania niepożądane

przedstawiono według malejącej ciężkości. Dane dotyczące działań niepożądanych uzyskano z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu trawoprostu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość, alergia sezonowa
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	depresja, lęk, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	ból głowy
	Rzadko	zawroty głowy, zaburzenia pola widzenia, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Bardzo często	przekrwienie gałki ocznej
	Często	nadmierne zabarwienie tęczówki, ból oka, uczucie 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, punktowe zapalenie rogówki, światłowstręt, wydzielina z oka, zapalenie powiek, zaczerwienienie powiek, obrzęk wokół gałek ocznych, świąd powiek, zmniejszenie ostrości widzenia, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, wywinięcie powieki, zaćma, strupy na brzegach powiek, nadmierny wzrost rzęs
	Rzadko	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, opryszczka oka, zapalenie oka, fotopsja, wyprysk na powiekach, obrzęk spojówek, widzenie efektu halo, grudki na spojówkach, niedoczulica oka, nieprawidłowe ustawienie rzęs, zapalenie gruczołów tarczkowych, zabarwienie komory przedniej, nadmierne rozszerzenie źrenic, astenopia, przebarwienie rzęs, pogrubienie rzęs
	Nieznana	obrzęk płamki, zapadnięcie powieki górnej
Zaburzenia ucha i błędnika	Nieznana	zawroty głowy, szum w uszach
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kołatanie serca
	Rzadko	zaburzenie rytmu serca, zmniejszenie częstości rytmu serca
	Nieznana	ból w klatce piersiowej, bradykardia, tachykardia, arytmia

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi, zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	kaszel , przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie gardła
	Rzadko	duszność, astma, zaburzenia oddychania, ból gardła i krtani, dysfonia, alergiczny nieżyt nosa, suchość nosa
	Nieznana	zaostrzenie astmy, epistaksja
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	uaktywnienie wrzodu trawiennego, zaburzenia żołądka i jelit, zaparcie, suchość w ustach
	Nieznana	biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	nadmierne zabarwienie skóry (wokół oczu), przebarwienia skóry, zaburzenia struktury włosów, nadmierne owłosienie
	Rzadko	alergiczne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, rumień, wysypka, zmiany w kolorze włosów, wypadanie rzęs
	Nieznana	świąd, nieprawidłowy wzrost włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	ból mięśniowo-szkieletowy, ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	dyzuria, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	osłabienie
Badania diagnostyczne	Nieznana	zwiększenie stężenia swoistego antygeny gruczołu krokowego

Dzieci i młodzież

W trwającym 3 miesiące badaniu 3 fazy oraz trwającym 7 dni badaniu farmakokinetyki, obejmującym 102 pacjentów pediatrycznych leczonych trawoprostem, rodzaj oraz charakterystyka działań niepożądanych były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów. Profile oceny bezpieczeństwa krótkoterminowego stosowania w różnych podgrupach populacji pediatrycznej również były podobne (patrz punkt 5.1). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim u dzieci i

młodzieży były przekrwienie gałki ocznej (16,9%) oraz wzrost rzęs (6,5%). W trwającym 3 miesiące podobnym badaniu w grupie dorosłych pacjentów, te działania niepożądane wystąpiły z częstością odpowiednio 11,4% oraz 0,0%.

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane u dzieci i młodzieży w trwającym 3 miesiące badaniu populacji pediatrycznej (n=77) w porównaniu do podobnego badania u dorosłych (n=185) obejmowały zaczerwienienie powiek, zapalenie rogówki, zwiększone łzawienie oraz światłowstręt. Wszystkie wymienione działania niepożądane były zgłaszane jako pojedyncze przypadki i ich częstość występowania wynosiła 1,3% wobec 0,0% 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 181 C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

E-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania. Jest mało prawdopodobne, aby doszło do miejscowego przedawkowania lub by wiązało się ono z toksycznością. Miejscowy nadmiar trawoprostu można usunąć z oka (oczu), przemywając je letnią wodą. Leczenie podejrzewanego przyjęcia produktu drogą doustną powinno być objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne – leki stosowane w jaskrze i zwięzające źrenicę – analogi prostaglandyn, kod ATC: S01EE04.

Mechanizm działania

Trawoprost, analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$, jest wysoce selektywnym, pełnym agonistą o wysokim powinowactwie do receptora prostaglandynowego FP, który zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej przez beleczkowanie kąta przesączania oraz przez drogi naczyniówkowo-twardówkowe. Zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u człowieka rozpoczyna się po około 2 godzinach od podania, a najsilniejsze działanie osiągnięte jest po 12 godzinach. Znaczne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego może utrzymywać się przez okres ponad 24 godzin po zastosowaniu pojedynczej dawki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu klinicznym prowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, których leczono trawoprostem (konserwowanym polikwaternium) podawanym raz na dobę wieczorem, wykazywano zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego o 8 do 9 mmHg (o około 33%) w stosunku do wartości wyjściowych wynoszących od 24 do 26 mmHg. Dane zgromadzone podczas badań klinicznych na temat leczenia skojarzonego trawoprostem z 0,5% roztworem tymololu oraz ograniczone dane dotyczące stosowania z 0,2% roztworem brymonidyny

wykazały działanie addycyjne trawoprostu z tymi lekami przeciwjaskrowymi. Brak jest dostępnych danych klinicznych na temat leczenia skojarzonego z innymi lekami zmniejszającymi ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Wtórne działanie farmakologiczne

U królików trawoprost znacząco zwiększył przepływ krwi przez tarczę nerwu wzrokowego, po 7 dniach miejscowego podawania do oka (1,4 µg, raz na dobę).

W badaniach prowadzonych na hodowlach tkankowych ludzkich komórek rogówki oraz po podaniu miejscowym do oka u królików trawoprost konserwowany polikwaternium-1 wykazywał minimalne powierzchniowe 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, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym porównującym trawoprost wobec tymololu u 152 pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem ocznym lub jaskrą dziecięcą. Pacjenci otrzymywali trawoprost 0,004% raz na dobę, lub tymolol 0,5% (lub 0,25% w przypadku pacjentów w wieku poniżej 3 lat) dwa razy na dobę. Pierwszorzędowym punktem oceny skuteczności była zmiana wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w 12 tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej. Średnie zmniejszenia wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie trawoprostu oraz tymololu były 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 wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w 12 tygodniu było podobne w grupie trawoprostu oraz w grupie tymololu. Średnie zmniejszenie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w 12 tygodniu w grupie wiekowej od 2 miesięcy do poniżej 3 lat wynosiło 1,8 mm Hg w grupie trawoprostu oraz 7,3 mmHg w grupie tymololu. Zmniejszenia wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego 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 ciśnienia wewnątrzgałkowego w 12 tygodniu. Nie ma dostępnych danych dla dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy.

Wpływ na wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego obserwowano od drugiego tygodnia leczenia i utrzymywał się on na stałym poziomie przez okres 12 tygodni trwania badania we wszystkich grupach wiekowych.

Tabela 1 - Porównanie zmiany średniej wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego (mmHg) w 12 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej

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

SE = błąd standardowy (ang. Standard Error), CI = przedział ufności (ang. Confidence Interval);

^aŚrednia różnica pomiędzy trawoprostem a tymololem. Wyniki oszacowano wykorzystując metodę najmniejszych kwadratów na podstawie modelu statystycznego właściwego dla skorelowanych pomiarów wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego dla danego pacjenta. Model uwzględniał pierwotną

diagnozę oraz wartość wyjściową ciśnienia wewnątrzgałkowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Trawoprost jest estrowym prolekiem. Jest on wchłaniany przez rogówkę, gdzie ester izopropylowy jest hydrolizowany do czynnego wolnego kwasu. Badania na królikach wykazały, że maksymalne stężenia 20 ng/ml wolnego kwasu w cieczy wodnistej występowały po jednej do dwóch godzin od miejscowego podania trawoprostu. Stężenia w cieczy wodnistej zmniejszyły się zgodnie z okresem półtrwania wynoszącym około 1,5 godziny.

Dystrybucja

Po miejscowym podaniu produktu leczniczego Travoprost Zentiva do oka, u zdrowych ochotników, wykazano niskie narażenie ogólnoustrojowe na czynny wolny kwas. Maksymalne stężenia czynnego wolnego kwasu w osoczu, na poziomie 25 pg/ml lub niższym, zaobserwowano pomiędzy 10. a 30. minutą po podaniu dawki. Następnie, przed upływem 1 godziny od podania dawki, stężenia w osoczu spadły szybko poniżej granicznego stężenia dla oznaczenia ilościowego 10 pg/ml. Ze względu na niskie stężenia w osoczu i szybką eliminację po podaniu miejscowym, nie można było ustalić 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 równoległe do szlaków endogennej prostaglandyny $F_{2\alpha}$, charakteryzują się redukcją podwójnego wiązania w pozycji 13-14, utlenianiem grupy 15-hydroksylowej i β -oksydacyjnym skracaniem górnego łańcucha bocznego.

Eliminacja

Trawoprost w postaci wolnego kwasu i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. Trawoprost był badany u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny na poziomie do 14 ml/min). Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u tych pacjentów.

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 podawanie trawoprostu w dawce 0,45 μ g, dwa razy na dobę powodowało powiększenie szpary międzypowiekowej. Miejscowe podawanie trawoprostu w stężeniach do 0,012% do prawego oka u małp, dwa razy na dobę przez jeden rok, nie powodowało toksyczności ogólnoustrojowej.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone były na szczurach, myszach i królikach, którym trawoprost podawano ogólnoustrojowo. Obserwowane zmiany wiązały się z aktywnością agonisty receptora FP w macicy i objawiały się wczesną umieralnością zarodków, utratą zarodka po implantacji, toksycznym działaniem na płód. U ciężarnych samic szczurów, podawanie ogólnoustrojowe trawoprostu podczas okresu organogenezy w dawce większej niż 200-krotna dawka

kliniczna skutkowało zwiększoną częstością występowania wad rozwojowych. Po podaniu ciężarnym samicom szczurów trawoprostu znakowanego izotopem ^3H , w płynie owodniowym i tkankach płodu zostały oznaczone niskie poziomy radioaktywności. Badania wpływu na reprodukcję i rozwój wykazały silny wpływ na utratę płodu, występujący z dużą częstością u samic szczurów i myszy (odpowiednio przy stężeniach w osoczu 180 pg/ml i 30 pg/ml) przy narażeniu od 1,2 do 6-krotnie większym od narażenia klinicznego (do 25 pg/ml).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek (roztwór 50%)
Makrogolglycerolu hydroksystearnian 40
Trometamol
Disodu edetynian
Kwas borowy
Mannitol
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

Przeprowadzono specyficzne badania dotyczące interakcji *in vitro* z użyciem trawoprostu i produktów leczniczych zawierających tiomersal. Nie zaobserwowano wytrącania osadu.

6.3 Okres ważności

3 lata

Produkt należy wyrzucić po upływie 4 tygodni od pierwszego otwarcia butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed otwarciem butelkę przechowywać w saszetce, w celu ochrony przed wilgocią.

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania po pierwszym otwarciu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z PP o pojemności 5 ml, z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym) umieszczona w saszetce z PET/Aluminium/PE. Każda butelka zawiera 2,5 ml kropli do oczu.

Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 1 lub 3 butelki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22078

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2014-09-04

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2017