

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 40 mikrogramów trawoprostu.
Średnia zawartość substancji czynnej w jednej kropli: 0,97 - 1,4 µg

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Chlorek benzalkoniowy 150 mikrogramów/ml, makrogologlicerolu hydroksystearynian 40 mg/ml (patrz punkt 4.4.).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

pH: 5,5 - 7,0

Osmolarność: 266-294 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie 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 pacjentów, w tym u pacjentów w podeszłym wieku

Zalecana dawka to jedna kropla produktu leczniczego Rozatrav, zakraplana raz na dobę do worka spojówkowego chorego oka (oczu). Optymalne działanie lecznicze uzyskuje się podając dawkę leku wieczorem.

Po podaniu produktu zaleca się uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powieki. Takie postępowanie może zmniejszyć układowe wchłanianie produktów leczniczych podawanych do oka i ograniczyć przez to ich ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden produkt leczniczy podawany miejscowo do oka, to każdy z produktów należy podawać z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy (patrz punkt 4.5).

W przypadku pominięcia dawki, należy kontynuować leczenie podając kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż jedna kropla do chorego oka (oczu).

W przypadku zamiany innego przeciwjaskrowego produktu leczniczego na Rozatrav, należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego i rozpocząć podawanie produktu Rozatrav następnego dnia.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania trawoprostu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego (klirens kreatyniny nawet 14 ml/min). Nie ma potrzeby zmiany dawkowania produktu u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Rozatrav może być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 2 miesięcy do poniżej 18 lat w takim samym dawkowaniu, jak u dorosłych. Jednak dane dotyczące 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. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Pacjenci stosujący soczewki kontaktowe, patrz punkt 4.4.

Pacjent powinien zdjąć z butelki torebkę ochronną bezpośrednio przed pierwszym użyciem produktu. Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu, należy zachować ostrożność, by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem 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 oka

Trawoprost może powodować stopniową zmianę koloru oka poprzez zwiększanie liczby melanosomów (ziarnistości barwnikowych) w melanocytach. Przed rozpoczęciem leczenia produktem pacjent musi być poinformowany o możliwości trwałej zmiany koloru oka. Jednostronne leczenie może spowodować trwałą różnobarwność oczu. Obecnie nie jest znany wpływ długotrwałego stosowania produktu na melanocyty ani jego następstwa. Zmiany w zabarwieniu tęczówki postępują powoli i mogą być niezauważalne w ciągu miesięcy i lat. Zmiany zabarwienia oczu obserwowano głównie u pacjentów o mieszanym kolorze tęczówek, tj. niebiesko-brązowym, szaro-brązowym, żółto-brązowym i zielono-brązowym, jednak obserwowano je także u pacjentów z oczami koloru brązowego. W typowym obrazie przebarwienia, brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozchodzi się koncentrycznie w kierunku obwodowym, ale także cała tęczówka lub jej fragmenty mogą stać się silniej zabarwione na brązowo. Po przerwaniu leczenia nie obserwowano dalszego zwiększania zawartości brązowego barwnika w tęczówce.

Zmiany wokół gałek ocznych i na powiekach

W kontrolowanych badaniach klinicznych, u 0,4% pacjentów opisywano przyciemnienie 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; zmiany te, obserwowane u około połowy pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, obejmują: zwiększenie długości, grubości, zabarwienia i (lub) liczby rzęs. Mechanizm powstawania zmian dotyczących rzęs oraz ich odległe następstwa są obecnie nieznane.

W badaniach prowadzonych na małpach wykazano, że trawoprost powodował niewielkie powiększenie szpary powiekowej. Działania takiego nie obserwowano jednak w trakcie badań klinicznych i uważa się je za specyficzne gatunkowo.

Brak jest doświadczeń ze stosowaniem trawoprostu u chorych ze stanem zapalnym oczu, jak również w przypadkach jaskry neowaskularnej, jaskry z zamkniętym kątem przesączania, jaskry z wąskim kątem przesączania lub jaskry wrodzonej, zaś tylko ograniczone doświadczenia zebrano u pacjentów ze schorzeniami oczu na tle chorób tarczycy, chorych na jaskrę otwartego kąta przesączania z bezsoczewkowością rzekomą oraz w jaskrze barwnikowej lub w jaskrze w przebiegu zespołu rzekomej eksfoliacji. Dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rozatrav u pacjentów z czynnym stanem zapalnym wewnątrz oka.

Pacjenci z bezsoczewkowością

Podczas stosowania analogów prostaglandyny F_{2α} zgłaszano przypadki obrzęku płamki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Rozatrav u pacjentów z bezsoczewkowością, bezsoczewkowością rzekomą z rozdarcie tylniej części torebki soczewki lub z soczewką przedniokomorową, a także u chorych ze znanymi czynnikami ryzyka powstania torbielowatego obrzęku płamki.

Zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej oka

Należy zachować ostrożność stosując produkt Rozatrav u pacjentów z potwierdzonymi skłonnościami do powstawania zapaleń tęczówki i (lub) błony naczyniowej oka.

Kontakt ze skórą

Należy unikać kontaktu produktu Rozatrav ze skórą, ponieważ u królików wykazano przeskórne wchłanianie trawoprostu.

Prostaglandyny i analogi prostaglandyn są substancjami biologicznie aktywnymi, które mogą być wchłaniane przez skórę. Kobiety w ciąży lub zamierzające zajść w ciążę powinny zachować odpowiednie środki ostrożności, aby unikać bezpośredniego kontaktu z zawartością butelki. W przypadku mało prawdopodobnego kontaktu ze znaczącą ilością zawartości butelki należy niezwłocznie i dokładnie zmyć narażone miejsce.

Soczewki kontaktowe

Pacjenci muszą być pouczeni o konieczności zdejmowania soczewek kontaktowych przed podaniem produktu Rozatrav oraz o konieczności odczekania 15 minut po zakropleniu przed ponownym założeniem soczewek.

Substancje pomocnicze

Rozatrav zawiera chlorek benzalkoniowy, o którym wiadomo, że powoduje przebarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu produktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi.

Z dostępnych danych wynika, że nie ma różnicy w profilu zdarzeń niepożądanych u dzieci w porównaniu z dorosłymi.

Zgłaszano, że chlorek benzalkoniowy powoduje podrażnienie oczu, objawy suchości oczu i może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z zespołem suchego oka oraz u pacjentów, u których może dojść do zwyrodnienia rogówki.

Należy monitorować stan pacjenta w przypadku długotrwałego stosowania.

Rozatrav 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 dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy.

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

Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego 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

Produktu Rozatrav nie wolno stosować u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stosują one odpowiednie metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Trawoprost wywiera szkodliwe działanie farmakologiczne na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodu/novorodka. Produktu Rozatrav nie wolno stosować w okresie ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trawoprost stosowany w postaci kropli do oczu przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że trawoprost i jego metabolity przenikają do mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Rozatrav przez matki karmiące piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu produktu Rozatrav na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu trawoprostu na płodność w dawkach ponad 250 razy większych, niż maksymalna zalecana dawka u ludzi stosowana do oka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Rozatrav nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak podobnie jak po innych kroplach do oczu, chwilowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli po zakropleniu produktu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługiwanie maszyn musi poczekać do momentu powrotu ostrości widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych trawoprostu najczęściej występujące działania niepożądane to przekrwienie gałki ocznej oraz nadmierne zabarwienie tęczówki, występujące odpowiednio u około 20% i 6% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano według następującej konwencji: 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 $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane wymienione zostały począwszy od najcięższych. Dane dotyczące działań niepożądanych uzyskano z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu trawoprostu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość, alergia sezonowa
Zaburzenia psychiczne	Nie znana	depresja, lęk, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	ból głowy
	Rzadko	zawroty głowy, ubytki w polu 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, zapalenie tęczówki, zapalenie komory przedniej oka, zapalenie rogówki, punkcikowe zapalenie rogówki, światłowstręt, wydzielina z oka, zapalenie powiek, zaczerwienienie powiek, obrzęk wokół oczodołu, świąd powiek, zmniejszenie ostrości widzenia, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, wywiniecie powieki, zaćma, strupki na brzegach powiek, nadmierny wzrost rzęs
	Rzadko	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, oczne zakażenia wirusem opryszczki zwykłej, zapalenie oka, fotopsja, wyprysk na powiekach, obrzęk spojówek,

		widzenie efektu halo, grudki na spojówkach, niedoczulica oka, nieprawidłowy kierunek wzrostu rzęs, zapalenie gruczołów tarczkowych, zabarwienie komory przedniej, nadmierne rozszerzenie źrenic, astenopia, przebarwienie rzęs, pogrubienie rzęs
	Nie znana	obrzęk płamki, pogłębienie się rowka powieki
Zaburzenia ucha i błędnika	Nie znana	zawroty głowy, szum w uszach
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kołatanie serca
	Rzadko	zaburzenia rytmu serca, zwolnienie akcji serca
	Nie znana	ból w klatce piersiowej, bradykardia, tachykardia, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi, zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi, niedociśnienie, nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	kaszel, zatkanie nosa, podrażnienie gardła
	Rzadko	duszność, astma, zaburzenia dróg oddechowych, ból gardła i krtani, dysfonia, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, suchość błony śluzowej nosa
	Nie znana	zaostrenie astmy, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	nawrót choroby wrzodowej żołądka, zaburzenia żołądka i jelit, zaparcie, suchość w ustach
	Nie znana	biegunka, ból brzucha, mdłości, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	nadmierne zabarwienie skóry (w okolicy oczu), przebarwienie skóry, nieprawidłowy wygląd owłosienia, nadmierne owłosienie
	Rzadko	alergiczne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, rumień, wysypka, zmiany zabarwienia włosów, utrata brwi lub rzęs
	Nie znana	świąd, nieprawidłowy wzrost włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg	Nie znana	dyzuria, nietrzymanie moczu

moczowych		
Zabórzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	astenia
Badania diagnostyczne	Nie znana	zwiększenie stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego

Dzieci i młodzież

W trwającym 3 miesiące badaniu 3 fazy oraz trwającym 7 dni badaniu farmakokinetyki, z udziałem 102 pacjentów pediatrycznych otrzymujących trawoprost, 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 zgłaszane działania niepożądane u dzieci i młodzieży to przekrwienie gałki ocznej (16,9%) oraz wzrost rzęs (6,5%). W podobnym badaniu trwającym 3 miesiące, przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów, te działania niepożądane występowały 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% w porównaniu do 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 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 odnotowano przypadków przedawkowania. Nie wydaje się by przedawkowanie miejscowe było możliwe lub mogło wiązać się z działaniami toksycznymi. Miejscowo przedawkowany produkt Rozatrav można wypłukać z oka (oczu) letnią wodą. W przypadku podejrzenia przyjęcia produktu drogą doustną stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne - leki przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę - pochodne prostaglandyny

Kod ATC: S01E E04

Mechanizm działania

Trawoprost, analog prostaglandyny F2 α , jest pełnym agonistą o dużej wybiórczości i powinowactwie do receptora prostaglandynowego FP; obniża on ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej przez beleczkowanie kąta przesączania i przez drogi naczyniówkowo-twardówkowe. U człowieka, obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego rozpoczyna się po około 2 godzinach od zakropienia, a najsilniejsze działanie występuje po 12 godzinach. Znaczne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego może utrzymywać się przez ponad 24 godziny po zastosowaniu pojedynczej dawki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu klinicznym prowadzonym u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, których leczono trawoprostem w postaci kropli do oczu (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. Zgromadzone w badaniach klinicznych dane na temat stosowania trawoprostu jako leku 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 lekami przeciwwąskowymi. Nie są dostępne dane kliniczne na temat stosowania w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Wtórne działania farmakologiczne

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

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

Dzieci i młodzież

Skuteczność stosowania 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, w którym porównywano trawoprost i tymolol 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 <12 lat (n=36) oraz od 12 do poniżej 18 lat (n=26), średnie zmniejszenie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w 12 tygodniu w grupie otrzymującej trawoprostu było podobne jak w grupie otrzymującej tymolol. Średnie zmniejszenie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w 12 tygodniu w grupie wiekowej od 2 miesięcy do <3 lat wynosiło 1,8 mm Hg w grupie otrzymującej trawoprost oraz 7,3 mmHg w grupie otrzymującej tymolol. Zmniejszenia wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w tej grupie wiekowej obliczono na podstawie wyników uzyskanych tylko od 6 pacjentów w grupie otrzymującej tymolol oraz 9 pacjentów w grupie otrzymującej trawoprost, podczas gdy u 4 pacjentów w grupie trawoprostu w porównaniu do 0 pacjentów w grupie tymololu nie zaobserwowano istotnego średniego zmniejszenia wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w 12 tygodniu badania. Brak dostępnych danych dla dzieci w wieku <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					
Trawoprost		Tymolol			
n	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*);
^a Średnia 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 stratyfikowaną wartość wyjściową ciśnienia wewnątrzgałkowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Trawoprost jest estrowym prolekiem. Jest on wchłaniany przez rogówkę, w której ester izopropylowy ulega hydrolizie do czynnego wolnego kwasu. W badaniach na królikach wykazano, że stężenia maksymalne 20 ng/ml wolnego kwasu w cieczy wodnistej występowały po upływie jednej do dwóch godzin po miejscowym podaniu trawoprostu. Stężenia w cieczy wodnistej zmniejszały się przy okresie półtrwania wynoszącym około 1,5 godziny.

Dystrybucja

Po miejscowym podaniu do oka trawoprostu zdrowym ochotnikom wykazano małą ekspozycję układową na czynny wolny kwas. Maksymalne stężenia wolnego kwasu w osoczu, wynoszące 25 pg/ml lub mniej, występowały między 10. a 30. minutą od podania leku. Następnie przed upływem 1 godziny od podania, stężenia w osoczu szybko obniżały się poniżej granicy oznaczalności ilościowej 10 pg/ml. Ze względu na małe stężenia w osoczu oraz szybką eliminację po podaniu miejscowym, nie można było określić okresu półtrwania w fazie eliminacji czynnego wolnego kwasu u człowieka.

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 wiązania podwójnego w położeniu 13-14, utlenianiem grupy 15-hydroksylowej i β-oksydacyjnym stopniowym skracaniem górnego łańcucha bocznego.

Eliminacja

Trawoprost w postaci wolnego kwasu i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. Przeprowadzono badania dotyczące stosowania trawoprostu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego (klirens kreatyniny nawet 14 ml/min). Nie ma potrzeby zmiany dawkowania produktu 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 mikrograma dwa razy na dobę powodowało powiększenie szpary powiekowej. U małp miejscowe podanie trawoprostu w stężeniach do 0,012% do prawego oka dwa razy na dobę przez jeden rok nie spowodowało toksyczności układowej.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzono na szczurach, myszach i królikach, z zastosowaniem podania ogólnoustrojowego. Obserwowane zmiany wiązały się z agonistycznym oddziaływaniem na receptor FP macicy i objawiały się wczesną śmiertelnością płodów, poimplantacyjną utratą płodów, działaniami uszkadzającymi płód. Podawanie układowe trawoprostu w okresie organogenezy ciężarnym samicom szczurów w dawkach ponad 200 razy większych od dawek klinicznych, powodowało zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych. U ciężarnych samic szczurów otrzymujących 3H-trawoprost, niewielki poziom radioaktywności oznaczano w płynie owodniowym i w tkankach płodu. Badania wpływu na reprodukcję i rozwój wykazały silny wpływ trawoprostu na utratę płodów, którą obserwowano z dużą częstością u szczurów i myszy (odpowiednio przy stężeniach w osoczu 180 pg/ml i 30 pg/ml) przy ekspozycji od 1,2 do 6 razy większej od narażenia klinicznego (do 25 pg/ml).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek, roztwór
Makroglicerolu hydroksystearynian 40
Trometamol
Disodu edetynian
Kwas borowy
Mannitol
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

W przypadku trawoprostu oraz produktów leczniczych zawierających tiomersal przeprowadzono specjalne badania interakcji *in vitro*. Nie zaobserwowano powstawania osadu.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę w saszetce w celu ochrony przed wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Półprzezroczysta butelka o pojemności 5 ml, wykonana z polipropylenu (PP) z przezroczystym kropłomierzem z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) i zakrętką z białego polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zabezpieczeniem gwarancyjnym, umieszczona w saszetce wykonanej z tereftalanu polietylenu/aluminium/polietylenu (PET/Aluminium/PE).

Wielkości opakowań:

1, 3 lub 4 butelki zawierające 2,5 ml roztworu, w tekturowym pudełku.

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

Adamed Pharma S.A.

Pienków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numer pozwolenia: 24563

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

21.02.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.10.2018