

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek w stężeniu 0,150 mg/ml, makrogol glicerolu hydroksystearynian 40 w stężeniu 5 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

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 < 18 lat z nadciśnieniem ocznym lub jaskrą dziecięcą (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u pacjentów dorosłych, w tym u pacjentów w podeszłym wieku

Zalecana dawka to jedna kropla produktu leczniczego Bondulc, podawana raz na dobę do worka spojówkowego chorego oka (oczu). Optymalne działanie lecznicze uzyskuje się podając lek wieczorem.

Po podaniu produktu leczniczego 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 ogólne działania niepożądane.

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden miejscowo działający produkt leczniczy do oczu, to każdy z nich musi być podawany z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy (patrz punkt 4.5).

W przypadku pominięcia dawki, należy kontynuować leczenie podając następną dawkę w planowym czasie. Nie należy stosować dawki większej niż jedna kropla do chorego oka (oczu) jeden raz na dobę.

W przypadku zastąpienia produktem leczniczym Bondulc innego przeciwjaskrowego produktu leczniczego należy przerwać stosowanie innego produktu leczniczego, a podawanie produktu leczniczego Bondulc rozpocząć następnego dnia.

Zaburzenie czynności wątroby i nerek

Badania dotyczące stosowania trawoprostu prowadzono u pacjentów z lekkim do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby i u pacjentów z lekkim do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny nawet 14 ml/min). Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Bondulc może być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 2 miesięcy do < 18 lat w takim samym dawkowaniu, jak u dorosłych. Jednak dane pochodzące od pacjentów w wieku od 2 miesięcy do < 3 lat (9 pacjentów) są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bondulc 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 osłonkę ochronną bezpośrednio przed pierwszym użyciem produktu leczniczego. Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu, należy zachować ostrożność i 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 tęczówki

Trawoprost może powodować stopniową zmianę koloru oka poprzez zwiększanie liczby melanosomów (ziarnistości barwnikowych) w melanocytach. Przed rozpoczęciem leczenia, pacjent musi być poinformowany o możliwości trwałej zmiany koloru oka. Jednostronne leczenie może spowodować trwałą różnobarwność oczu. Obecnie nie jest znany długoterminowy wpływ stosowania produktu leczniczego na melanocyty ani jego następstwa.

Zmiany w zabarwieniu tęczówki postępują powoli i mogą być niezauważalne w okresie od miesięcy do lat.

Zmiany zabarwienia oczu obserwowano głównie u pacjentów o mieszanym kolorze tęczówek, tj. niebiesko-brązowym, szaro-brązowym, żółto-brązowym i zielono-brązowym, nie mniej 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 w wyglądzie rzęs leczonego oka lub oczu; zmiany te,

obserwowane są u około połowy pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych i obejmują: zwiększenie długości, grubości, zabarwienia i (lub) liczby rzęs. Mechanizm powstawania zmian w wyglądzie rzęs oraz ich odległe następstwa są obecnie nieznane.

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

Brak 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. Istnieją ograniczone dane na temat stosowania u pacjentów z orbitopatią tarczycową, 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 podczas stosowania trawoprostu u pacjentów z czynnym stanem zapalnym wewnątrz oka.

Pacjenci z bezsoczewkowością

Podczas stosowania analogów prostaglandyny $F_{2\alpha}$ zgłaszano przypadki obrzęku płamki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trawoprostu u pacjentów z bezsoczewkowością, bezsoczewkowością rzekomą z rozdarciem tylnej części torby soczewki lub z soczewką przedniokomorową, a także u chorych ze znanymi czynnikami ryzyka powstania torbielowatego obrzęku płamki.

Zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej oka

U pacjentów ze znanymi skłonnościami do powstawania zapaleń tęczówki lub błony naczyniowej oka trawoprost może być stosowany tylko z zachowaniem ostrożności.

Kontakt ze skórą

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

Prostaglandyny i analogi prostaglandyn są substancjami czynnymi biologicznie, które mogą być wchłaniane przez skórę. Kobiety w ciąży lub kobiety, które planują ciążę powinny przestrzegać odpowiednich środków ostrożności, aby unikać bezpośredniego narażenia na zawartość butelki. W przypadku mało prawdopodobnego kontaktu ze znaczącą ilością zawartości butelki należy niezwłocznie i dokładnie zmyć narażone miejsce.

Substancje pomocnicze

Bondulc zawiera benzalkoniowy chlorek, który może powodować podrażnienie oraz wiadomo, że powoduje przebarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi.

Pacjenci muszą być pouczeni o konieczności zdejmowania soczewek kontaktowych przed zakropleniem produktu Bondulc oraz o konieczności odczekania 15 minut po jego zakropleniu, przed ponownym założeniem soczewek.

Produkt leczniczy Bondulc zawiera makrogol glicerolu hydroksystearynian 40, który może powodować reakcje skórne.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do < 3 lat (9 pacjentów) są ograniczone (patrz punkt 5.1). Brak 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/goniotomia) jest leczeniem pierwszego rzutu.

Brak dostępnych długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci

i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Trawoprostu nie stosować u kobiet, które mogą zajść w ciążę, chyba że stosują one odpowiednie metody antykoncepcji (patrz punkt 5.3).

Ciąża

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trawoprost stosowany w postaci kropli do oczu przenika do mleka ludzkiego. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że trawoprost i jego metabolity przenikają do mleka. Nie zaleca się stosowania trawoprostu przez matki karmiące 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 razy większych, niż maksymalna zalecana dawka stosowana do oka u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Bondulc nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, chwilowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli po zakropleniu produktu leczniczego wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługi maszyny musi poczekać do momentu powrotu 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 u odpowiednio około 20% i 6% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej klasyfikowano 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 $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy określającej częstość występowania, działania niepożądane wymieniono według malejącej ciężkości. Dane dotyczące działań niepożądanych uzyskano z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu trawoprostu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	opryszczka pospolita, opryszczkowe zapalenie rogówki
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość, alergia sezonowa
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	depresja, lęk

Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia pola widzenia
	Rzadko	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, 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, wywinięcie powieki, zaćma, strupki na brzegach powiek, nadmierny wzrost rzęs, przebarwienie 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 tarczowych, zabarwienie komory przedniej, nadmierne rozszerzenie źrenic, pogrubienie rzęs
	Częstość nieznana	obrzęk plamki, zapadnięcie gałek ocznych
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	zawroty głowy, szum w uszach
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kołatania serca
	Rzadko	zaburzenia rytmu serca, zwolnienie akcji serca
	Nieznana	ból w klatce piersiowej, bradykardia, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi, zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi, niedociśnienie, nadciśnienie
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	duszność, astma, zatkanie nosa, podrażnienie gardła
	Rzadko	zaburzenia dróg oddechowych, ból gardła i krtani, kaszel, dysfonia
	Częstość nieznana	zaostrenie astmy
Zaburzenie żołądka i jelit	Niezbyt często	nawrót choroby wrzodowej żołądka, zaburzenia żołądka i jelit, zaparcie, suchość w ustach
	Częstość nieznana	biegunka, ból brzucha, mdłości
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
	Częstość nieznana	świąd, nieprawidłowy wzrost włosów

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	ból mięśniowo-szkieletowy
	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 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 niepożądanym w populacji pediatrycznej 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. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano przypadków przedawkowania. Nie wydaje się by przedawkowanie miejscowe było możliwe lub mogło wiązać się z działaniami toksycznymi. Miejscowo przedawkowany trawoprost można wypłukać z oka (oczu) letnią wodą. W przypadku podejrzenia przyjęcia produktu drogą doustną leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne - leki przeciwwjaskrowe i zwężające źrenicę - pochodne prostaglandyny, kod ATC: S01E E04

Mechanizm działania

Trawoprost, analog prostaglandyny F_{2α}, 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

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 brimonidyny, wykazały działanie addycyjne trawoprostu z tymi lekami przeciwjaskrowymi. Nie są dostępne dane kliniczne na temat stosowania trawoprostu z innymi lekami obniżającymi 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).

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. Pierwszorzędownym 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

Traoprost			Tymolol		
N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	Średnia różnica^a	(95 % CI)
53	-6.4	60	-5.8	-0.5	(-2.1, 1.0)
	(1.05)		(0.96)		

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 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/g 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 w fazie eliminacji 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. Trawoprost badano u pacjentów z łagodnym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby oraz u pacjentów z łagodnym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny zmniejszony nawet do 14 ml/min). Nie ma potrzeby wprowadzania zmian dawkowania produktu u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Badanie farmakokinetyki u dzieci i młodzieży w wieku od 2 miesięcy do < 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 układowej drogi podawania. Obserwowane zmiany wiązały się z agonistycznym oddziaływaniem na receptor FP macicy i objawiały się wczesną śmiertelnością płodów, poimplantacyjną utratą płodów, działaniami uszkodzającymi 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 50%)
Makroglicylerolu hydroksystearynian 40
Trometamol
Disodu edetynian
Kwas borowy
Mannitol
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań lub woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

Specjalne badania interakcji *in vitro* prowadzono z trawoprostem i produktami leczniczymi zawierającymi tiomersal. Nie zaobserwowano powstawania osadu.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 3 lata

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Po pierwszym otwarciu: brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z PP o pojemności 5 ml z kroplomierzem z LDPE i z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, umieszczona w saszetce z folii 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 i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður

Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21938

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.06.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.08.2018