

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 40 mikrogramów trawoprostu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera 2 mg makrogoliglicerolu hydroksystearynianu 40 (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny.

pH: 6,0 – 7,5

Osmolarność: 290 mOsm/kg \pm 10%

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

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka to jedna kropla produktu Vizitrav, 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 ogólnoustrojowe wchłanianie produktów leczniczych podawanych do oka i ograniczyć przez to ich ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden miejscowo działający produkt leczniczy do oczu, 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 następną dawkę w planowym czasie. Nie należy stosować dawki większej niż jedna kropla do chorego oka (oczu) jeden raz na dobę.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Badania dotyczące stosowania trawoprostu prowadzono u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby z nasileniem 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 Vizitrav 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 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 produktu Vizitrav u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Pacjenci stosujący soczewki kontaktowe, patrz punkt 4.4.

Produkt leczniczy Vizitrav, krople do oczu, roztwór jest sterylnym roztworem, który nie zawiera substancji konserwujących.

Po zdjęciu nakrętki, produkt leczniczy Vizitrav, krople do oczu, roztwór jest gotowy do użycia. Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu, należy zachować ostrożność by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni.

Przed pierwszym użyciem, skierować butelkę do góry dnem i nacisnąć 15 razy
Nie powinien niepokoić możliwy biały wygląd kropli.

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 odległy wpływ 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. Należy dlatego 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 plamki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trawoprostu u pacjentów z bezsoczewkowością, bezsoczewkowością rzekomą z rozdarcie tyłnej części torby soczewki lub z soczewką przedniokomorową, a także u chorych ze znanymi czynnikami ryzyka powstania torbielowatego obrzęku plamki.

Zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej oka

U pacjentów ze znanymi skłonnościami do powstawania zapaleń tęczówki i (lub) błony naczyniowej oka, trawoprost należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Kontakt ze skórą

Należy unikać kontaktu produktu Vizitav ze skórą, ponieważ u królików wykazano przezskórne 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 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.

Soczewki kontaktowe

Pacjenci muszą być pouczeni o konieczności zdejmowania soczewek kontaktowych przed zakropieniem produktu Vizitav, a po jego zakropieniu – o konieczności odczekania 15 minut przed ponownym założeniem soczewek.

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 wrodzona,

leczenie chirurgiczne (np. trabekulektomia/goniotomia) jest leczeniem pierwszego wyboru.

Nie ma dostępnych długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży.

Substancje pomocnicze

Vizitrav zawiera makroglicerolu hydroksystearynian 40, który może wywoływać reakcje skórne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Produktu Vizitrav 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/norowodka. Produktu Vizitrav nie wolno 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 na zwierzętach wykazały, że trawoprost i jego metabolity przenikają do mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Vizitrav 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 u ludzi stosowana do oka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Vizitrav 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 występującymi działaniami niepożądanymi były przekrwienie gałki ocznej oraz nadmierne zabarwienie tęczówki, występujące odpowiednio u 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 $< 1/1000$) 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 Organów i Narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość, alergia sezonowa
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	depresja, lęk, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	bóle 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, wywinięcie 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, podwinięcie rzęs, zapalenie gruczołów tarczkowych, zabarwienie komory przedniej, nadmierne rozszerzenie źrenic, astenopia, przebarwienie rzęs, pogrubienie rzęs
	Nieznana	obrzęk plamki, pogłębienie się rowka powieki
Zaburzenia ucha i błędnika	Nieznana	zawroty głowy, szum w uszach
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kołatanie serca
	Rzadko	zaburzenia rytmu serca, zwolnienie akcji serca
	Nieznana	ból w klatce piersiowej, bradykardia, tachykardia, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi, zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi, niedociśnienie, nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	Niezbyt często	kaszel, zatkanie nosa, podrażnienie gardła

piersiowej i śródpiersia	Rzadko	duszność, astma, zaburzenia dróg oddechowych, ból gardła i krtani, dysfonia, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, suchość błony śluzowej nosa
	Nieznana	zaostrzenie astmy, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	nawrót choroby wrzodowej żołądka, zaburzenia żołądka i jelit, zaparcie, suchość w ustach
	Nieznana	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
	Nieznana	świąd, nieprawidłowy wzrost włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	dyzuria, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	astenia
Badania diagnostyczne	Nieznana	zwiększenie stężenia swoistego antygenu gruczolu 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 wyniosła 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 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 produkt Vizitrav 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 $F_{2\alpha}$, 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 (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 przeciwwjaskrowymi. 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 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

Trawoprost		Tymolol			
N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)
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/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 $F_{2\alpha}$, 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 wydalone 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 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 po podaniu ogólnoustrojowym na szczurach, myszach i królikach. Obserwowane zmiany wiązały się z agonistycznym oddziaływaniem na receptor FP macicy i objawiały się wczesną śmiertelnością płodów, poimplantacyjną utratą płodów, działaniami uszkodzającymi płód. Podawanie ogólnoustrojowe 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).

Ocena ryzyka dla środowiska (ERA)

Trawoprost jest uważany za substancję trwałą, bioakumulującą się i toksyczną (PBT). Dlatego też, pomimo bardzo małych ilości trawoprostu stosowanych przez pacjentów w kroplach do oczu, nie można wykluczyć ryzyka dla środowiska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makroglicerolu hydroksystearynian 40
Kwas borowy
Mannitol (E421)
Sodu chlorek

Glikol propylenowy
Sodu wodorotlenek
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

Przeprowadzono specyficzne badania interakcji *in vitro* z trawoprostem i produktami leczniczymi zawierającymi tiomersal. Nie zaobserwowano żadnych dowodów na wytrącanie się osadu.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed otwarciem: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3..

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik wielodawkowy z PP z pompką (z PP, HDPE, LDPE) i wieczkiem z HDPE umieszczony w ciśnieniowym cylindrze. Całość w tekturowym pudełku.

Vizitrav, krople do oka, roztwór jest dostępny w następujących opakowaniach:

1 x 2,5 ml (pojedyncze opakowanie wielodawkowe zawierające 2,5 ml roztworu)

3 x 2,5 ml (trzy opakowania wielodawkowe zawierające 2,5 ml roztworu)

4 x 2,5 ml (cztery opakowania wielodawkowe zawierające 2,5 ml roztworu)

w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane produkty lecznicze lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Należy zauważyć, że trawoprost jest uważany za substancję PBT (patrz punkt 5.3).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch + Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23844

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

24.03.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.11.2024