

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IZBA 30 mikrogramów/ml krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 30 mikrogramów trawoprostu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jeden mililitr roztworu zawiera 7,5 mg glikolu propylenowego oraz 2 mg polioksyetylenowanego uwodornionego oleju rycynowego 40 (HCO-40) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór (krople do oczu).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

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).

Zmniejszenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do <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

Zalecana dawka to jedna kropla trawoprostu, 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 ogólne 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.

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 produktu leczniczego przeciwjaskrowego na produkt IZBA, należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego i rozpocząć podawanie produktu IZBA następnego dnia.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Nie przeprowadzono badań trawoprostu w dawce 30 µg/ml u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Jednakże trawoprost w dawce 40 µg/ml badano u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeń czynności wątroby oraz u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny zmniejszony nawet do 14 ml/min). Nie ma potrzeby wprowadzania zmian dawkowania produktu u tych pacjentów (patrz punkt 5.2). Dlatego nie oczekuje się potrzeby zmiany dawki w przypadku niższego stężenia substancji czynnej.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy IZBA może być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do <18 lat w takich samych dawkach, jak u pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.1).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IZBA u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania dla wieku poniżej 3 lat.

Sposób podawania

Do stosowania do oka.

Informacje dla pacjentów stosujących 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

IZBA 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 0,2% pacjentów opisano przyciemnienie skóry wokół gałek ocznych i (lub) na powiekach, występujące w związku ze stosowaniem produktu leczniczego IZBA.

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

IZBA 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 nieznanne.

Brak jest doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego IZBA 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. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy IZBA u pacjentów z czynnym zapaleniem wewnątrzgałkowym.

Pacjenci z bezsoczewkowością

Podczas leczenia analogami prostaglandyny F2a zgłaszano obrzęk płamki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego IZBA u pacjentów z bezsoczewkowością, bezsoczewkowością rzekomą z rozdarcie 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

U pacjentów ze znanymi skłonnościami do powstawania zapaleń tęczówki lub błony naczyniowej oka, produkt leczniczy IZBA należy stosować tylko z zachowaniem ostrożności.

Kontakt ze skórą

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

Prostaglandyny i analogi prostaglandyn są materiałami czynnymi biologicznie, 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 IZBA, a po jego zakropieniu-o konieczności odczekania 15 minut przed ponownym założeniem soczewek.

Substancje pomocnicze

Produkt IZBA zawiera glikol propylenowy, który może wywoływać podrażnienie skóry. Produkt IZBA zawiera polioksyetylenowany uwodorniony olej rycynowy 40, który może wywoływać reakcje skórne.

Dzieci i młodzież

Brak danych o długoterminowym bezpieczeństwie 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

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Trawoprostu nie wolno 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/norodka. Trawoprostu 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 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 wykazały brak 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 IZBA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Chwilowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jeżeli po zakropleniu produktu 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 czasie 3-miesięcznego badania klinicznego (N=442), w którym produkt IZBA był stosowany w monoterapii, najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było przekrwienie oka (obejmujące gałkę oczną lub spojówkę), zgłaszane u około 12% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej oceniano jako zależne od stosowanego leczenia produktem IZBA w monoterapii i 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 ($< 1/10\ 000$). W Tabeli 1, w obrębie każdej grupy określającej częstość występowania, działania niepożądane wymieniono według malejącej ciężkości.

Tabela 1 Trawoprost 30 µg/ml, krople do oczu, roztwór

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Bardzo często	przekrwienie oka
	Często	suchość oka, świąd oka, dyskomfort w oku
	Niezbyt często	punkcikowe zapalenie rogówki, zapalenie komory przedniej, zapalenie powiek, ból oka, światłowstręt, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, obrzęk powiek, grudki na brzegach powiek, wydzielina z oka, ciemnienie skóry pod oczami, nadmierny wzrost rzęs, pogrubienie rzęs
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	świąd, wysypka

Działania niepożądane wymienione poniżej oceniano jako zależne od stosowanego leczenia trawoprostem 40 µg/ml w postaci kropli do oczu (roztwór) (z zastosowaniem chlorowodoru benzalkoniowego konserwantu [BAK] lub Polyquad) i 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W Tabeli 2, w obrębie każdej grupy określającej częstość występowania, działania niepożądane wymieniono według malejącej ciężkości.

Tabela 2 Trawoprost 40 µg/ml, krople do oczu, roztwór

Klasyfikacja układów 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	zaburzenia smaku, zawroty głowy, zaburzenia pola widzenia

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, zapalenie rogówki, punkcikowate zapalenie rogówki, światłowstręt, wydzielina z oka, zapalenie powiek, zaczerwienienie powiek, obrzęk wokół oczodołu, świąd powiek, zmniejszenie ostrości widzenia, niewyraźne widzenie, nasilone łzawienie, zapalenie spojówek, wywinięcie powieki, zaćma, strupki na brzegach powiek, nadmierny wzrost rzęs
	Rzadko	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, opryszczka pospolita oczu, zapalenie oka, fotopsja, wyprysk na powiekach, obrzęk spojówek, widzenie efektu halo, grudki na spojówkach, niedoczulica oczu, podwinięcie rzęs, zapalenie gruczołów tarczkowych, zabarwienie komory przedniej, nadmierne rozszerzenie źrenic, astenopia, nadmierne zabarwienie rzęs, zgrubienie rzęs
	Nieznana	obrzęk płamki, pogłębienie bruzdy powiekowej
Zaburzenia ucha i błędnika	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, częstoskurcz, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi, zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie gardła
	Rzadko	duszność, astma, choroba dróg oddechowych, ból gardła i krtani, chrypka, alergiczny nieżyt nosa, suchość błony śluzowej nosa
	Nieznana	nasilenie objawów astmy, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	nawrót choroby wrzodowej żołądka, suchość w ustach, choroba przewodu pokarmowego, zaparcie
	Nieznana	biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	nadmierne zabarwienie skóry (w okolicy oczu), przebarwienie skóry, nieprawidłowa faktura włosów, 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, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	bolesne lub trudne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	osłabienie mięśni
Badania diagnostyczne	Nieznana	podwyższenie stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego

Dzieci i młodzież

W 3-miesięcznym badaniu III fazy i 7-dniowym badaniu farmakokinetycznym z udziałem 102 dzieci i młodzieży z ekspozycją na produkt leczniczy trawoprost 40 mikrogramów/ml krople do oczu, rodzaj i charakterystyka zgłaszanych działań niepożądanych były podobne do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Profile bezpieczeństwa w krótkim okresie stosowania w różnych podgrupach populacji dzieci i młodzieży były również podobne (patrz punkt 5.1). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u dzieci i młodzieży było przekrwienie gałki ocznej (16,9%) i nadmierny wzrost rzęs (6,5%). W podobnym 3-miesięcznym padaniu z udziałem pacjentów dorosłych te zdarzenia występowały z częstością odpowiednio 11,4% i 0%.

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane u dzieci i młodzieży w 3-miesięcznym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (n=77) w porównaniu z podobnym badaniem prowadzonym u pacjentów dorosłych (n=185) obejmowały zaczerwienienie powiek, zapalenie rogówki, zwiększone łzawienie i światłowstręt, z których wszystkie były zgłaszane jako pojedyncze zdarzenia z częstością występowania 1,3% w porównaniu z 0,0% u pacjentów 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

Aleje Jerozolimskie 181C

PL-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 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 przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, kod ATC: S01EE04

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 zakroplenia, 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 produktem IZBA podawanym raz na dobę wieczorem, wykazywano zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego odpowiadające podaniu trawoprostu 40 $\mu\text{g/ml}$ w postaci kropli do oczu (roztwór) w czasie wszystkich wizyt kontrolnych i punktów czasowych (95% CI, $\pm 1,0$ mmHg). Średnie zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu do wartości początkowej wynosiło od 7,1 do 8,2 mmHg, zgodnie z podsumowaniem w Tabeli 3. Średnie procentowe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu do wartości początkowej dla każdej wizyty w trakcie badania oraz oceny w poszczególnych punktach czasowych wynosiło od 28,4% do 30,7%.

Tabela 3: Zmiana wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu do wartości początkowej (mmHg) dla produktu IZBA

Wizyta		8:00	10:00	16:00
Tydzień 2	Średnia	-8,0	-7,3	-7,1
(N=442)	95% CI	(-8,3; -7,7)	(-7,6; -7,0)	(-7,4; -6,8)
Tydzień 6	Średnia	-8,1	-7,4	-7,2
(N=440*)	95% CI	(-8,4; -7,9)	(-7,6; -7,1)	(-7,5; -6,9)
Miesiąc 3	Średnia	-8,2	-7,5	-7,1
(N=432*)	95% CI	(-8,6; -7,9)	(-7,9; -7,2)	(-7,4; -6,8)

*Dla jednego pacjenta brakuje danych dotyczących godziny 8:00 w 6 tygodniu, dla innego pacjenta brakuje danych dotyczących godziny 16:00 w 3 miesiącu.

Dla produktu IZBA zaobserwowano polepszony profil bezpieczeństwa w porównaniu do dopuszczonego do obrotu produktu trawoprostu 40 $\mu\text{g/ml}$ w postaci kropli do oczu (roztwór) (konserwowany benzalkoniowym chlorkiem lub polikwaternium-1). Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem zarówno produktu IZBA, jak i trawoprostu 40 $\mu\text{g/ml}$ w postaci kropli do oczu (roztwór) było przekrwienie. Przekrwienie (gałki ocznej lub spojówek) było obserwowane u 11,8% pacjentów (N=442) otrzymujących produkt IZBA, w porównaniu do 14,5% pacjentów otrzymujących trawoprost 40 $\mu\text{g/ml}$ w postaci kropli do oczu (roztwór), konserwowanego benzalkoniowym chlorkiem.

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 40 $\mu\text{g/ml}$ w postaci kropli do oczu (roztwór), konserwowany polikwaternium-1 wykazywał minimalne powierzchniowe działanie toksyczne na powierzchnię oka w porównaniu z kroplami do oczu konserwowanymi chlorkiem benzalkoniowym.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy IZBA nie był specyficznie badany w badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży. Jednak metoda modelowania wykazała, że należałoby oczekiwać takiego samego zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych stosujących produkt leczniczy IZBA i TRAVATAN (trawoprost 40 mikrogramów/ml krople do oczu, roztwór). Badania użyte do stworzenia modelu były dwoma badaniami odpowiedzi na różne dawki leku, jedno badanie III fazy z produktem leczniczym IZBA oraz badanie z udziałem dzieci i młodzieży z produktem leczniczym TRAVATAN (trawoprost 40 mikrogramów/ml krople do oczu, roztwór).

Skuteczność produktu leczniczego TRAVATAN (trawoprost 40 mikrogramów/ml krople do oczu, roztwór) u dzieci i młodzieży w wieku od 2 miesięcy do mniej niż 18 lat wykazano w 12-tygodniowym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą porównującym trawoprost z timololem u 152 pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia ocznego lub jaskry dziecięcej. Pacjenci otrzymywali trawoprost 0,004% raz na dobę lub timolol 0,5% (lub 0,25% w przypadku pacjentów młodszych niż 3 lata) dwa razy na dobę. Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności była zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) od wartości początkowych do 12. tygodnia badania. Średnie zmniejszenie IOP w grupach stosujących trawoprost i timolol było podobne (patrz Tabela 4).

W grupach wiekowych od 3 do <12 lat (n=36) i od 12 do <18 lat (n=26) średnie zmniejszenie IOP w tygodniu 12. w grupie stosującej trawoprost było podobne do analogicznej wartości w grupie stosującej timolol. Średnie zmniejszenie IOP w tygodniu 12. w grupie wiekowej od 2 miesięcy do <3 lat wyniosło 1,8 mmHg w grupie stosującej trawoprost oraz 7,3 mmHg w grupie stosującej timolol. Zmniejszenie IOP w tej grupie opiera się na danych od zaledwie 6 pacjentów z grupy timololu i 9 pacjentów z grupy trawoprostu, ponieważ u 4 pacjentów z grupy trawoprostu i u 0 pacjentów z grupy timololu nie stwierdzono istotnego średniego zmniejszenia IOP w tygodniu 12. Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy.

Wpływ na IOP był widoczny po drugim tygodniu leczenia i konsekwentnie utrzymywał się przez cały 12-tygodniowy okres badania we wszystkich grupach wiekowych.

Tabela 4 Porównanie średniej zmiany IOP od wartości początkowych (mmHg) do tygodnia 12.

Trawoprost		Timolol		Średnia różnica ^a	(95% CI)
n	Średnia (SE)	n	Średnia (SE)		
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1; 1,0)

SE = błąd standardowy; CI = przedział ufności;

^aŚrednia różnica to trawoprost – timolol. Szacunki opierają się na średnich najmniejszych kwadratów pochodzących z modelu statystycznego uwzględniającego skorelowane pomiary IOP dotyczące jednego pacjenta, gdzie pierwotne rozpoznanie i wyjściowe poziomy IOP zostały ujęte w modelu.

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 produktu trawoprost 40 µg/ml, krople do oczu, roztwór. Stężenia w cieczy wodnistej zmniejszały się przy okresie półtrwania wynoszącym około 1,5 godziny.

Dystrybucja

Po miejscowym podaniu do oka trawoprostu 40 µg/ml w postaci kropli do oczu (roztwór) 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. Jednakże trawoprost 40 µg/ml w postaci kropli do oczu (roztwór) 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 farmakokinetyczne z produktem leczniczym TRAVATAN (Trawoprost 40 mikrogramów/ml krople do oczu, roztwór) z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 2 miesięcy do <18 lat wykazało małą ekspozycję na wolny kwas trawoprostu w osoczu, przy stężeniach wahających się od wartości poniżej granicy oznaczalności wynoszącej 10 pg/ml do 54,5 pg/ml.

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.

Powiększenie szpary powiekowej obserwowane u małp, nie zostało zaobserwowane u królików, ani w czasie badań klinicznych produktów zawierających trawoprost i uważa się je za specyficzne gatunkowo.

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).

Ocena ryzyka dla środowiska

Trawoprost może być uznany za substancję trwałą, zdolną do bioakumulacji i toksyczną (PBT, ang. *persistent, bioaccumulative and toxic*). Dlatego też, pomimo bardzo małych ilości trawoprostu stosowanego przez pacjentów w kroplach do oczu, nie można wykluczyć ryzyka dla środowiska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polikwaternium-1

Polioksyetylenowany uwodorniony olej rycynowy 40 (HCO-40)

Kwas borowy (E284)

Mannitol (E421)

Sodu chlorek

Glikol propylenowy (E1520)

Sodu wodorotlenek i (lub) kwas solny (do ustalenia właściwego pH)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowaniem produktu IZBA jest owalna butelka o pojemności 4 ml, wykonana z syndiotaktycznego polipropylenu (sPP), z końcówką umożliwiającą zakraplanie i zakrętką wykonanymi z polipropylenu (PP), umieszczona w torebce. Każda butelka o pojemności 4 ml zawiera 2,5 ml roztworu.

Pudełka tekturowe zawierające 1 lub 3 buteleczki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Należy zauważyć, że trawoprost jest uznawany za substancję PBT (patrz punkt 5.3).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/905/001
EU/1/01/905/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 Luty 2014
Data przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.