

9547/18.08.07r  
659/14.06.04

**Alcon**

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### **TRAVATAN® eye drops, solution – 2.5ml**

1. **Име на лекарствения продукт:**  
TRAVATAN® 40 micrograms/ml eye drops, solution  
ТРАВАТАН 40 micrograms/ml капки за очи, разтвор

2. **Количествен и качествен състав за 1ml:**  
Лекарствено вещество:  
Travoprost 40.0 micrograms/ml

За помощните вещества, вж. 6.1

3. **Лекарствена форма:**  
Капки за очи, разтвор.  
TRAVATAN е прозрачен, безцветен разтвор.

#### 4. Клинични данни

##### 4.1. Показания

Намаляване на повишеното вътреочно налягане при пациенти с очна хипертензия или откритоъгълна глаукома (виж 5.1).

##### 4.2. Дозировка и начин на приложение:

За очно приложение.

#### Дозировка

##### Употреба при възрастни, включително и при пациенти в напреднала възраст

Препоръчваната доза е една капка TRAVATAN в конюнктивния сак на засегнатото око (очи) – един път дневно. Оптимален ефект се постига ако дозата се приложи вечер.

Препоръчва се притискане на назолакрималния канал или внимателно затваряне на клепача след приложението на лекарствения продукт. Това може да намали системната абсорбция на прилаганите в окото лекарствени продукти и като резултат се намаляват системните нежеланите лекарствени реакции.

При използване на повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение е необходим интервал от поне 5 минути по между им (виж 4.5).

При замяна на друг използван антиглаукомен лекарствен продукт, за очно приложение с TRAVATAN, другият лекарствен продукт трябва да се спре и едва на следващия ден да се започне новото лечение - с TRAVATAN.

#### Употреба при деца и юноши

Не е изследвана ефективността и безопасността на TRAVATAN при пациенти под 18 години. Употребата на лекарствения продукт не се препоръчва при тази група, докато не са налични други данни.



### Употреба при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане

TRAVATAN е изследван при пациенти с умерени до тежки чернодробни увреждания и бъбречни увреждания (креатинов клиранс по нисък от < 14 ml/min). При тези групи пациенти не е необходима специална дозировка.

### Начин на приложение

Пациентът трябва да отстрани защитната обвивка около капачката, непосредствено преди първоначалната употреба.

Трябва да се внимава да не се докосват клепачите, заобикалящата ги област или други повърхности с върха на апликатора-капкомер, за да се избегне евентуално замърсяване.

### 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към travoprost или някое от помощните вещества.

### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Възможно е TRAVATAN постепенно да промени цвета на окото, чрез увеличаване броя на меланозомите (*пигментирани гранули*) в меланоцитите. Пациентите трябва да бъдат информирани, още преди започване на лечението, за вероятността от настъпване на трайни промени в цвета на очите. Едностранното лечение може да доведе до постоянна *хетерохромия*. Досега не са известни дълготрайни въздействия върху меланоцитите и никакви последствия от това. Промяната в цвета на ириса се проявява бавно и може да не бъде забелязана с месеци (дори години). Промяната в цвета на окото/очите е наблюдавана основно при пациенти, при които ириса е съставен от смесени цветове, т.е. синьо – кафяво, сиво – кафяво, жълто – кафяво и зелено – кафяво; тази промяна обаче е наблюдавана и при пациенти с кафяви очи. Кафявата пигментация около зеницата се разпространява концентрично към периферията на увреденото око, но целият ирис или отделни части от него могат да станат по-наситено кафяви. След прекратяване на лечението, не се наблюдава по-нататъшно нарастване на кафявата пигментация на ириса.

При контролирани клинични проучвания, при 0.4 % от пациентите, са докладвани потъмнявания на кожата - перiorбитални и/или на клепача, свързани с употребата на TRAVATAN.

Възможно е при лечение с TRAVATAN постепенно да настъпят промени с миглите на третираното око/очи; такива са наблюдавани при около половината от пациентите, участвали в клиничните проучвания и включват следното: увеличаване на дължината, дебелината, пигментацията, и/или броя на миглите. Механизмът на промяна на миглите и евентуални дълготрайни последствия не са известни досега.

При проучвания с маймуни е наблюдавано че, TRAVATAN причинява слабо разширяване на клепачната цепка (*palpebral fissure*). Този ефект обаче не е наблюдаван по време на клиничните проучвания и поради това се допуска, че е специфичен за вида.

Няма наблюдения върху TRAVATAN при възпалителни състояния на окото, нито при неоваскуларна, закритоъгълна, тясно-ъгълна или конгенитална глаукома. Има само ограничени наблюдения при заболяване на окото, свързано с тироидната жлеза, при открито-ъгълна глаукома на пациенти с псевдоафакия и при пигментна или псевдоексфолиативна глаукома.

Препоръчва се TRAVATAN да се прилага внимателно при пациенти с афакия, псевдоафакийни пациенти с разкъсана задна лещена капсула или с имплантирани преднокамерни лещи, или при пациенти с известни рискови фактори за кистозен макулен оток.



Поради доказана трансдермална абсорбция на *travoprost* при зайци (секция 6.6.), трябва да се избягва контактът на TRAVATAN с кожата.

За бензалкониевият хлорид, използван като консервант при повечето офталмологични лекарствени продукти е известно, че причинява точковидна и/или токсична язвена кератопатия. Тъй като, TRAVATAN съдържа бензалкониев хлорид, е необходимо наблюдение при честа или продължителна употреба на лекарството при пациентите с доказана сухота в окото или проблемна роговица.

При пациенти, с известни предразполагащи рискови фактори за ирити/ увеити, TRAVATAN трябва да се използва внимателно.

TRAVATAN съдържа като консервант бензалкониев хлорид, което може да причини дразнене. Известно е също така, че бензалкониевият хлорид може да причини промяна в цвета на меките контактни лещи. Поради това пациентите трябва да отстраняват контактните лещи преди приложението на TRAVATAN и да бъдат информирани да изчакат 15 минути след прилагането на лекарствения продукт, преди да поставят обратно контактните си лещи.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействие на TRAVATAN с други лекарства.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Бременност

Досега няма адекватни данни за употребата на *travoprost* при бременни жени.

Има данни за репродуктивна токсичност при направените проучвания с животни (виж секция 5.3.).

Не е известен потенциален риск за хора. Следователно, TRAVATAN не трябва да се използва по време на бременност, освен в случаите когато това е абсолютно необходимо.

##### Жени в детеродна възраст

TRAVATAN не трябва да се използва и при жени, които има вероятност да забременеят, освен ако са взети адекватни контрацептивни мерки (виж секция 5.3.).

##### Кърмачки

Проведените проучвания с животни показват, че *travoprost* и неговите метаболити вероятно преминават в майчиното мляко. Поради това не се препоръчва употребата на лекарствения продукт при кърмачки.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както при употребата на всички капки за очи, и тук е възможно да се появи краткотрайно замъгляване или нарушения в зрението, които да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

Ако при поставянето на капките се появи краткотрайно замъгляване на зрението, пациентът трябва да изчака зрението му да се проясни преди да шофира или да работи с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

При клиничните проучвания, включващи над 1100 пациенти, TRAVATAN е прилаган веднъж дневно, като монотерапия или съпътстваща терапия към *timolol* 0.5%. При проведените клинични проучвания не са докладвани сериозни очни или системни нежелани реакции, свързани с употребата на



**TRAVATAN.** Най-често докладваната нежелана лекарствена реакция, свързана с лечението, е очната хиперемия (36.6%). Тя протича умерено при 92.4% от пациентите. В 2.1 % от случаите лечението е преустановено поради хиперемия. Проведените клинични проучвания – фаза III (с продължителност от 6 до 12 месеца), показват че хиперемията намалява с времето.

Следните нежелани лекарствени реакции, сигурно, вероятно или възможно свързани с лечението, са докладвани по време на клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит с TRAVATAN. Тяхното разпространение, дадено по-долу е определено като е спазвано следното: *много често* (> 1/10), *чести* (> 1/100, < 1/10), *нечести* (> 1/1 000, < 1/100) и *редки* (> 1/10 000, < 1/1000). Нежеланите лекарствени реакции от пост-маркетинговия опит са отбелязани с (\*).

#### **Очни ефекти:**

**Много често:** очна хиперемия, промени на миглите, включващи увеличаване на дължината, дебелината, промяна в пигментацията и/или броя на миглите. Механизмът на тези промени, както и дали имат дълготрайни последици все още не са установени.

**Чести:** очен пруритус, очен дискомфорт (краткотрайно парене или щипане по време на приложение), болка в окото, сухота в окото, фотофобия, усещане за чуждо тяло, клетъчна реакция в преднокамерната течност (*flare*), промяна в цвета на ириса, положителен Тиндал (*cells*) и кератити.

**Нечести:** съзрел, замъглено зрение, конюнктивити, промени на миглите, дразнене, ирити, оток на клепача, усещане за залепване на клепача, фоликули на конюнктивата, намаляване на зрителната острота, блафарити, болка в областта около веждите, папила на конюнктивата, образуване на секрет/корички по ръба на клепача, умора на окото, и увеити.

**Редки:** Макулен оток\* (виж също 4.4.), анормално окосмяване на клепачите\*.

#### **Системни ефекти:**

*Тялото - като цяло:*

Чести: главоболие.

*Кардиоваскуларни:*

Нечести: хипотензия и брадикардия

*Респираторни:*

Редки: астма\*, увеличаване на симптомите на астма\*.

*Кожна и кожни придатъци:*

Нечести: периорбитално потъмняване на кожата.

### **4.9. Предозиране**

Лечението трябва да бъде симптоматично в случай на предозиране на лекарствения продукт.

## **5. Фармакологични данни**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

**Фармакотерапевтична група:** Други антиглаукомни препарати

**АТС:** S01E X-E 04

**Travoprost** - простагландин F<sub>2α</sub> аналог, е пълен агонист, който е много силно селективен и има голям афинитет към простагландин FP рецептора, и намалява вътреочното налягане (ВОН) чрез повишаване на оттичането на вътреочна течност. Понижаването на ВОН при хората започва около два часа след



приложението и максимален ефект се достига след около 12 часа. Намаленото налягане се поддържа поне за 24 часа.

Точният механизъм на действие, по който *travoprost* намалява ВОН все още не е напълно изяснен. Смята се, че *travoprost*, както и другите локални простагландинови аналози, повишава увеосклералния отток.

Събраните данни от клинични проучвания при съпътстващата терапия на **TRAVATAN** с *timolol 0.5%* или с *brimonidine 0.2%* (налични данни са ограничени) показват допълнителния ефект, който оказва **TRAVATAN** към действието на тези антиглаукомни продукти. Няма налични клинични данни за съпътстваща терапия на **TRAVATAN** с други очни хипотензивни лекарствени продукти.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

**Travoprost** е лекарствено вещество, чието фармакологично действие е следствие на метаболитните процеси, протичащи в тялото (*prodrug*), от естерен тип. Абсорбира се през роговицата, където изопропиловият естер се хидролизира до активна свободна киселина. Проучванията със зайци, показват пик на концентрацията при 20 ng/g свободна киселина във вътреочната течност – един до два часа след локалното приложение на **TRAVATAN**. Времето на полу-живот е приблизително 1.5 часа.

Метаболизмът е основен път за елиминирането, както на *travoprost*, така и на активната свободна киселина. Системните метаболитни пътеки изравняват тези на ендогенния простагландин F<sub>2α</sub>, които се характеризират с редукция на двойната връзка на 13-14 място, с окисление на 15-хидроксил и β-окислителните разцепвания в горната част на веригата.

След локално приложение в окото на **TRAVATAN**, при напълно здрави доброволци, е показано ниско системно съдържание на активната свободна киселина. Върхови плазмени концентрации на активната свободна киселина от 25 pg/ml или по-ниски се наблюдават между 10<sup>та</sup> и 30<sup>та</sup> минути след приемане на дозата. Плазмените нива започват бързо да падат, до нива под границата на чувствителност на теста (10 pg/ml), до един час след приложението. Поради ниските плазмени концентрации и бързото отделяне след локално приложение, полуживотът, необходим за отделянето на активната свободна киселина при хората не може да бъде определен.

**TRAVATAN** е изследван при пациенти с умерени до тежки увреждания на черния дроб и бъбреците (CrCl под 14ml /min). При тези пациенти не е необходимо специално нагласяване на дозата.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### Вторична фармакология

Възможното въздействие на *travoprost* върху кръвния поток към предната част на зрителния нерв е оценено при зайци, тъй като намаленият кръвен поток вероятно е компонент в етиологията на глаукомата. В пълна противоположност, *travoprost* значително повишава кръвния поток при зайци, след 7 дневно локално приложение в окото (1.4 micrograms – веднъж дневно).

Не са забелязани промени в ретиналните функции при оценка с електроретинограма. Оценката е направена при зайци – при прилагане на еднократна доза *travoprost* (100 micrograms/kg) подкожно, като е направено измерване 1 час или 1 седмица след прилагането.

#### Данни за безопасност

Очната, а също така и системната, токсичност на *travoprost* са изследвани при няколко животински вида. *Travoprost* като цяло е добре поносим, с граница на безопасност между клинично прилаганата очна доза и дозата при системна токсичност **поне 250 пъти**.

Токсичността при еднократна интравенозна доза от 10 mg/kg е ниска, без наличие на значителни фармакотоксични промени при плъхове. Тази доза е най-малко 250,000 пъти клиничната доза и повече от 13,000 пъти вероятното поставяне на цялото съдържание от един флакон.



Шест месечното проучване при плъхове показва, че *travoprost* приложен подкожно (30 – 100 micrograms /kg) води до наличие на хиперостоза (от незначителна до умерена), и/или ендостеална фиброза. Никакъв ефект не се забелязва при приложена доза от 10 micrograms/kg/дневно (т.е. 200 пъти клиничната доза). Подобни заключения бяха предствени и след проведеното двугодишно лечение на плъхове, при използвана доза 10 micrograms/kg/дневно. При изследвания с маймуни на травопрост, приложен локално - в окоото два пъти дневно, за една година при концентрации до 0.012 % , няма данни за системна токсичност.

Изследванията за репродуктивна токсичност са проведени при плъхове, мишки и зайци третираны системно. Съществуват заключения, които свързват агонистичното действие върху FP рецептора в матката с ранната смъртност на ембриона, загубата му след имплантиране и фетотоксичността. Системното приложение на *travoprost* в дози - повече от 200 пъти клиничната доза, при бременни плъхове в периода на органогенеза води до увеличаване на малформациите. Ниски нива на радиоактивност са измерени в околоплодната течност и зародишните тъкани на бременни плъхове, третирани с <sup>3</sup>H- *travoprost*. Проучванията за възпроизвеждане и развитие, показват мощен ефект водещ до загуба на плода, наблюдаван най-силно при плъхове (180 pg/ml плазма) и мишки (30 pg/ml плазма) при излагане на дози 1.2 до 6 пъти над клиничната (до 25 pg/ml) .

Изследванията за очна токсичност при маймуни, третирани с *travoprost*, приложен – два пъти дневно, в доза 0.45 micrograms, показват увеличение на клепачната цепка.

#### Канцерогенност

Две годишният био-анализ, при който плъховете и мишките са третирани с *travoprost*, приложен подкожно при инжектиране на дози до 100 micrograms/kg/дневно (2,500 пъти клиничната доза), не показват никакви данни за канцерогенен ефект. Наблюдавана е случайната значимост на някои от данните от статистическия туморен анализ, но се смята, че са случайни и не са свързани с лечението с *travoprost*.

#### Мутагенност

Travoprost не е мутагенен при бактерии, при един тест за лимфома при мишки, при микронуклеарен анализ на мишка, както и при тест за хромозомни аберации при плъхове. При друг лимфома тест при мишки, данните за мутагенност са двусмислени в един от двата репликанта в присъствието на активиращи ензими, но не и в отсъствието им.

### **6. Фармацевтични данни**

#### **6.1. Списък на помощните вещества**

Benzalkonium Chloride Solution  
Polyoxyethylene hydrpogenated castor oil 40 (HCO-40)  
Trometamol  
Disodium edetate  
Boric acid (E284)  
Mannitol (E421)  
Sodium hydroxide и/или Hydrochloric acid (за нагласяване на pH)  
Purified water

#### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

Проведени са специфични *in-vitro* проучвания с TRAVATAN и лекарствени продукти, съдържащи тиомерзал. Няма данни за утаяване.

#### **6.3. Срок на годност**

3 (три) години.



Да не се използва повече от 4 седмици след първоначалното отваряне на шишенцето.

#### 6.4. Специални условия за съхранение

Не се изискват специални условия за съхранение.

#### 6.5. Данни за опаковката

Овално пластмасово шишенце от 2.5ml, снабдено с апликатор-капкомер и капачка на винт – всички части са от полипропилен.

**Съществуват следните разновидности на опаковката:** 1 шишенце от 2.5 ml в картонена кутия  
и  
3 шишенца от 2.5 ml в картонена кутия

#### 6.6. Препоръки при употреба

Пациентът трябва да отстрани защитното фолио/пликче/ непосредствено преди първоначалната употреба на продукта.

Тъй като простагландините са биологично-активна материя, и тъй като те могат да бъдат абсорбирани през кожата, жените, които са бременни или има вероятност да са, трябва вземат мерки за избягване на директния контакт със съдържанието на шишенцето. В случай на инцидентен контакт със съдържанието, засегнатата площ от кожата трябва да се почисти незабавно.

#### 7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Alcon Laboratories (UK)Ltd.

Boundary Way,

Hemel Hempstead; Herts.,

HP2 7UD United Kingdom

8. Регистрационен номер: 20020243

9. Дата на първо разрешение за употреба: П-4986/18-03-2002

10. Дата на последна ревизия на текста: Април, 2004

