

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ТравоНекст (TravoNext)

Склад:

діюча речовина: травопрост;

1 мл розчину містить травопросту 40 мкг;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, макрогол-15-гідроксистеарат, трометамін, кислота борна, динатрію едетат (Трилон Б), маніт (Е 421), натрію гідроксид або кислота хлористоводнева 1N, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний водний розчин, практично вільний від частинок.

Фармакотерапевтична група. Засоби для застосування в офтальмології. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Аналоги простагландинів. Код АТХ S01E E04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Травопрост, аналог F_{2α} простагландину, є його повним селективним агоністом, який має високий ступінь спорідненості з FP-рецепторами простагландину, він знижує внутрішньоочний тиск, збільшуючи відтік внутрішньоочної рідини по трабекулярній сітці та увеосклеральним шляхом. Зниження внутрішньоочного тиску у людини розпочинається приблизно через 2 години після застосування препарату, а максимальний ефект досягається через 12 годин. Значне зниження внутрішньоочного тиску при застосуванні одноразової дози може зберігатися протягом більше ніж 24 години.

Клінічна ефективність та безпека

Дані щодо застосування травопросту у комбінації з тимололом 0,5 % і обмежені дані щодо застосування його у комбінації з бримонідіном 0,2 % були отримані при проведенні клінічних досліджень, які продемонстрували додаткову дію травопросту при його застосуванні з цими антиглаукомними препаратами. Клінічних даних щодо його супутнього застосування з іншими офтальмологічними гіпотензивними лікарськими засобами немає.

Вторинна фармакологія

Травопрост значно збільшував приплив крові до диска зорового нерва у кролів після 7 днів місцевого застосування в око (1,4 мкг 1 раз на добу).

Діти

За даними клінічного дослідження травопросту у порівнянні з тимололом, у пацієнтів з діагностованою очною гіпертензією або дитячою глаукомою, ефективність застосування травопросту була продемонстрована у дітей віком від 2 місяців до 18 років.

Доклінічні дані щодо безпеки

У процесі досліджень офтальмологічної токсичності на мавпах введення травопросту в дозі 0,45 мкг 2 рази на добу спричиняло збільшення очної щілини. Місцеве застосування травопросту в праве око мавп у концентраціях до 0,012 % 2 рази на добу протягом одного року не призвело до виникнення системної токсичності.

Дослідження токсичного впливу на репродуктивну функцію були проведені на щурах, мишах і кролях при системному способі введення. Результати стосуються активності

агоніста FP-рецепторів у матці, пов'язаної з ранньою летальністю ембріона, втратою плода після імплантації, токсичністю для плода. У вагітних щурів системне введення травопросту в дозах, що у 200 разів перевищували терапевтичну дозу, у період органогенезу спричинило збільшення кількості вад розвитку. Низькі рівні радіоактивності вимірювалися в амніотичній рідині і тканинах плода вагітних самок щурів, яким вводили ³H-травопрост. У процесі досліджень репродуктивної функції та розвитку плода виявлено збільшення ризику втрати плода з високим відсотком випадків у самок щурів та мишей (180 пг/мл і 30 пг/мл у плазмі крові відповідно) у дозах, що у 1,2-6 разів перевищували терапевтичну (до 25 пг/мл).
Фармакокінетика.

Абсорбція

Травопрост належить до ефірних проліків. Він абсорбується через рогівку, де ізопропіловий ефір гідролізується до активної вільної кислоти. Дослідження на кролях показали, що пікові концентрації 20 нг/мл вільної кислоти у внутрішньоочній рідині досягаються через 1-2 години після місцевого введення препарату ТравоНекст. Концентрації лікарської речовини у внутрішньоочній рідині знижуються з періодом напіввиведення приблизно 1,5 години.

Розподіл

Після закапування препарату ТравоНекст в око здоровим добровольцям виявлено низький системний вплив активної вільної кислоти. Через 10-30 хвилин після введення дози спостерігалися пікові концентрації вільної активної кислоти у плазмі крові на рівні 25 пг/мл або менше. Таким чином, рівні речовини у плазмі крові швидко знижуються протягом 1 години після введення до рівня, нижчого за межі кількісного визначення 10 пг/мл. Через низькі концентрації у плазмі крові і швидке виведення після місцевого застосування період напіввиведення вільної активної кислоти у людини не визначався.

Біотрансформація

Метаболізм є основним шляхом виведення як травопросту, так і активної вільної кислоти. Шляхи системного метаболізму паралельні шляхам метаболізму ендогенного простагландину F_{2α}, які характеризуються відновленням подвійного зв'язку 13-14, окисненням 15-гідроксильної і β-окиснювальним розщепленням верхнього бічного ланцюга.

Виведення

Вільна кислота травопросту та його метаболіти головним чином виводяться нирками. Дія травопросту досліджувалась у пацієнтів із порушеннями функції печінки (від слабких до серйозних), а також у пацієнтів із порушеннями функції нирок (від слабких до серйозних) (кліренс креатиніну нижчий за 14 мл/хв). Коригувати дозу таким пацієнтам немає необхідності.

Діти

За даними фармакокінетичного дослідження за участю дітей віком від 2 місяців до 18 років, після застосування травопросту відмічалася дуже низька концентрація вільної кислоти в плазмі крові, яка становила від менше 10 пг/мл до 54,5 пг/мл, тобто була нижче межі кількісного визначення. За даними 4 попередніх фармакокінетичних досліджень у дорослих, концентрація вільної кислоти у плазмі крові після застосування травопросту знаходилась у межах від нижче межі кількісного визначення до 52,0 пг/мл. У той час, як більша частина даних демонструвала концентрацію у плазмі нижче межі визначення протягом усіх досліджень, роблячи тим самим статистичні порівняння системного впливу в усіх вікових групах неможливими, загальна тенденція показує, що після місцевого застосування травопросту вміст вільної кислоти у плазмі крові є дуже низьким в усіх вікових групах, які оцінювались.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів з очною гіпертензією або відкритокутовою глаукомою.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у дітей віком від 2 місяців до 18 років з очною гіпертензією або дитячою глаукомою.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили.

Дослідження специфічної взаємодії *in vitro* проводили із застосуванням травопросту та препаратів, що містять тіомерсал. Жодних доказів преципітації не спостерігалось.

Особливості застосування.

Зміна кольору очей

ТравоНекст може поступово змінювати колір очей за рахунок збільшення кількості меланосом (пігментних гранул) у меланоцитах. Перед початком лікування пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості незворотної зміни кольору очей. Лікування одного ока може призвести до незворотної гетерохромії. Віддалені ефекти та наслідки довготривалого впливу на меланоцити дотепер невідомі. Зміна кольору райдужної оболонки відбувається повільно і може бути непомітною протягом місяців або навіть років. Зміна кольору ока була відзначена насамперед у пацієнтів зі змішаним кольором райдужної оболонки, тобто блакитно-карим, сіро-карим, жовто-карим і зелено-карим, однак це явище спостерігалось також і в пацієнтів із карими очима. Зазвичай коричнева пігментація навколо зіниці концентрично розповсюджується до периферії райдужної оболонки ураженого ока, однак вся райдужна оболонка або її частини можуть набути більш інтенсивного коричневого кольору. Після припинення лікування подальшого збільшення коричневого пігменту в райдужній оболонці не спостерігалось.

Зміна шкіри повік та періорбітальної ділянки

У контрольованих клінічних дослідженнях повідомляли про 0,4 % пацієнтів, у яких відбулося потемніння шкіри повік та/або періорбітальної ділянки у зв'язку із застосуванням травопросту.

При застосуванні аналогів простагландинів спостерігалися зміни з боку періорбітальної ділянки та шкіри повік, включаючи поглиблення борозни повіки.

ТравоНекст може поступово змінювати структуру вій ока (очей), в яке застосовується. При проведенні клінічних досліджень такі зміни спостерігалися приблизно у половини пацієнтів та включали в себе збільшення довжини, товщини, пігментації та/або кількості вій. Механізм зміни структури вій та віддалені наслідки цієї дії дотепер невідомі.

Як було продемонстровано у дослідженнях, що здійснювалися на мавпах, травопрост спричиняє незначне розширення очної щілини. Однак даний ефект не спостерігався при проведенні клінічних досліджень та розглядається як видоспецифічний.

Немає досвіду застосування травопросту при запальних захворюваннях ока, при неоваскулярній глаукомі, закритокутовій глаукомі, вузькокутовій або вродженій глаукомі, і є лише обмежений досвід застосування при захворюваннях очей, спричинених порушеннями функції щитовидної залози, при відкритокутовій глаукомі у пацієнтів з псевдофакією, при пігментній або псевдоексфоліативній глаукомі. Таким чином, ТравоНекст слід з обережністю призначати пацієнтам з активними проявами інфекції ока.

Пацієнти з афакією

Під час лікування аналогами простагландинів F_{2α} повідомляли про виникнення набряку макули.

Рекомендується з обережністю призначати ТравоНекст хворим з афакією, псевдофакією та з розривом задньої капсули кришталика або передньокамерними лінзами або для лікування пацієнтів з відомими факторами ризику розвитку цистоїдного макулярного набряку.

Ірит/увеїт

ТравоНекст слід з обережністю призначати пацієнтам із відомими факторами ризику розвитку іриту/увеїту.

Контакт зі шкірою

Слід уникати контакту препарату ТравоНекст зі шкірою, оскільки у дослідженнях на кролях була продемонстрована трансдермальна абсорбція травопросту.

Простагландини та їх аналоги є біологічно активними речовинами, які можуть абсорбуватися через шкіру. Тому вагітним жінкам або жінкам, які мають намір завагітніти, слід дотримуватися відповідних застережних заходів, щоб запобігти прямому впливу вмісту флакона. При випадковому потрапленні істотної кількості вмісту флакона необхідно негайно ретельно очистити уражену ділянку.

Контактні лінзи

Пацієнти повинні бути проінформовані про необхідність знімати контактні лінзи, перш ніж закапувати ТравоНекст, і про те, що необхідно зачекати 15 хвилин після закапування та лише тоді використовувати контактні лінзи.

Допоміжні речовини

ТравоНекст містить консервант бензалконію хлорид, який може спричинити подразнення ока та зміну кольору м'яких контактних лінз. Надходили повідомлення, що бензалконію хлорид спричиняв крапчасту кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. При частому або тривалому застосуванні препарату ТравоНекст пацієнтам необхідно здійснювати ретельний моніторинг стану.

Діти

Дані щодо ефективності та безпеки застосування травопросту пацієнтам віком від 2 місяців до 3 років обмежені. Для дітей віком до 2 місяців дані відсутні.

Для дітей віком до 3 років з первинною вродженою глаукомою першою лінією лікування залишаються хірургічні втручання (наприклад, трабекулотомія/гоніотомія).

Дані довготривалих досліджень щодо безпеки застосування дітям відсутні.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція

ТравоНекст не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не користуються контрацептивними засобами (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Вагітність

Травопрост чинить шкідливу фармакологічну дію на вагітних та/або плід/новонароджену дитину, тому його не слід застосовувати у період вагітності без очевидної необхідності.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає травопрост з очних крапель у грудне молоко. Дослідження на тваринах показали, що травопрост і його метаболіти здатні проникати в грудне молоко, тому застосовувати ТравоНекст у період годування груддю не рекомендується.

Репродуктивна функція

Немає даних щодо впливу препарату ТравоНекст на репродуктивну функцію людини. Дослідження на тваринах продемонстрували, що травопрост у дозі, що в 250 раз перевищувала максимальну рекомендовану дозу для офтальмологічного застосування, не чинить шкідливого впливу на репродуктивну функцію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

ТравоНекст не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами, однак, як і при застосуванні будь-яких очних крапель,

тимчасове затуманення зору або інші візуальні розлади можуть вплинути на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами. Якщо затуманення зору настає під час закапування, пацієнт повинен зачекати, поки зір не проясниться, перед тим як керувати автомобілем або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для офтальмологічного застосування.

Застосування для лікування дорослих, включаючи пацієнтів літнього віку

По 1 краплі препарату ТравоНекст у кон'юнктивальний мішок (мішки) ураженого ока (очей) 1 раз на добу. Оптимальний ефект досягається при введенні дози ввечері.

Після закапування рекомендується затиснути носослізний канал або злегка закрити повіки. Це знижує системну абсорбцію ліків, введених в око, що може зменшити імовірність виникнення системних побічних ефектів.

Якщо застосовувати більше одного офтальмологічного засобу для місцевого застосування, інтервал між їхнім застосуванням повинен становити не менше 5 хвилин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо дозу пропущено, лікування необхідно продовжити з наступної запланованої дози. Доза не повинна перевищувати однієї краплі в уражене око (очі) 1 раз на добу.

Якщо відбувається заміна іншого офтальмологічного антиглаукомного засобу на ТравоНекст, застосування іншого препарату слід припинити і наступного дня розпочати застосування препарату ТравоНекст.

Застосування при порушеннях функції печінки та нирок

Застосування препарату ТравоНекст було досліджено у пацієнтів із порушеннями функції печінки (від слабких до серйозних), а також у пацієнтів із порушеннями функції нирок (від слабких до серйозних) (кліренс креатиніну нижче 14 мл/хв). Немає необхідності в коригуванні дози таким пацієнтам (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнтам, які носять контактні лінзи, див. розділ «Особливості застосування».

Пацієнта слід попередити, що необхідно розірвати верхню захисну упаковку флакона-крапельниці безпосередньо перед першим застосуванням. Щоб попередити забруднення краю крапельниці та вмісту флакона, необхідно бути обережним та не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь краєм флакона-крапельниці.

Діти.

ТравоНекст можна застосовувати дітям віком від 2 місяців до 18 років за тією самою схемою дозування, що і дорослим. Однак дані щодо вікової групи від 2 місяців до 3 років обмежені.

Безпека та ефективність застосування препарату ТравоНекст дітям віком до 2 місяців не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Не було повідомлень про будь-які випадки передозування. Місцеве передозування навряд чи призведе до виникнення токсичного ефекту або буде пов'язане з ним. При місцевому передозуванні препаратом ТравоНекст слід промити око (очі) теплою водою. У разі випадкового проковтування препарату слід провести симптоматичну та підтримуючу терапію.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями, які спостерігалися протягом клінічних досліджень травопросту, були гіперемія ока і гіперпігментація райдужної оболонки, які зустрічалися приблизно у 20 % та 6 % пацієнтів відповідно.

Перелік побічних реакцій, представлений у вигляді таблиці.

Нижченаведені побічні реакції класифікували наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100, < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000, < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити частоту їх виникнення з існуючих даних). У межах кожної групи побічні ефекти зазначені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості. Дані щодо побічних ефектів були отримані під час клінічних досліджень та протягом постмаркетингового періоду застосування травопросту.

Система органів	Частота	Побічні реакції
З боку імунної системи	нечасто	гіперчутливість, сезонна алергія
Психічні розлади	частота невідома	депресія, відчуття тривожності, безсоння
З боку нервової системи	нечасто рідко	головний біль, запаморочення, порушення поля зору, дисгевзія
З боку органів зору	дуже часто часто нечасто рідко частота невідома	гіперемія ока гіперпігментація райдужної оболонки ока, біль в оці, відчуття дискомфорту в оці, сухість ока, свербіж ока, подразнення ока ерозія рогівки, увеїт, ірит, запалення у передній камері ока, кератит, крапчастий кератит, світлобоязнь, виділення з ока, блефарит, еритема повік, періорбітальний набряк, свербіж повік, зниження гостроти зору, затуманення зору, підвищена сльозотеча, кон'юнктивіт, ектропіон, катаракта, утворення лусочок по краях повік, ріст вій іридоцикліт, простий герпес, запалення ока, фотопсія, екзема повік, набряк кон'юнктиви, виникнення ореолу навколо джерела світла, фолікули кон'юнктиви, гіпестезія ока, трихіаз, мідріаз, астенопія, гіперпігментація вій мейбомейт, пігментація передньої камери, потовщення вій макулярний набряк, періорбітопатія/поглиблення борозни навколо повік
З боку органів слуху та рівноваги	частота невідома	вертиго, шум у вухах
З боку функції серця	нечасто	прискорене серцебиття

	рідко частота невідома	нерегулярність серцевого ритму; зниження частоти серцевих скорочень біль у грудній клітці, брадикардія, тахікардія, аритмія
З боку судинної системи	рідко	зниження діастолічного артеріального тиску, підвищення систолічного артеріального тиску, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія
З боку респіраторної системи, торакальні та медіастинальні порушення	нечасто рідко частота невідома	кашель, закладання носа, подразнення горла диспное, астма, респіраторні порушення, біль у глотці, дисфонія, алергічний риніт, сухість носа загострення астми, носова кровотеча
З боку шлунково-кишкового тракту	рідко частота невідома	загострення пептичної виразки, розлади шлунково-кишкового тракту, запор, сухість у роті діарея, біль у шлунку, нудота, блювання
З боку шкіри та підшкірних тканин	нечасто рідко частота невідома	гіперпігментація шкіри (навколо ока), знебарвлення шкіри, порушення структури волосся, гіпертрихоз алергічний дерматит, контактний дерматит, еритема, висипання, зміни кольору волосся, мадароз свербіж, аномальний ріст волосся
З боку м'язово-скелетної системи, сполучної тканини, кісток	рідко	м'язово-скелетний біль, артралгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів	частота невідома	дизурія, нетримання сечі
Порушення загального характеру та стани, пов'язані з місцем введення	рідко	астенія
Лабораторні дослідження	частота невідома	підвищення рівня ПСА (простатспецифічного антигену)

Діти

За даними дослідження фармакокінетичних властивостей за участю 102 дітей, яким застосовували травопрост, тип та характеристика побічних реакцій, про які повідомлялося, були подібними до тих, які спостерігалися у дорослих пацієнтів. Короткотривалі профілі безпеки у різних підгрупах дітей були також подібними до дорослих. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося у дітей, були: гіперемія ока та ріст вій.

Додаткові побічні реакції, про які повідомляли у дітей, які брали участь у 3-місячному дослідженні, включали в себе еритему повік, кератит, підвищене сльозовиділення та фотофобію і реєструвались як ті, що мають частоту «рідко».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після отримання торгової ліцензії на лікарський засіб. Це дає можливість здійснювати постійний моніторинг співвідношення користі та ризику лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про такі побічні реакції згідно законодавства.

Термін придатності. Термін придатності закритого флакону - 2 роки.

Після першого відкриття флакон використати протягом - 4 тижнів.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці. Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 2,5 мл у білому пластиковому флаконі-крапельниці, закритому гвинтовою кришкою із захисним кільцем; по 1 флакону-крапельниці у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

РАФАРМ СА/RAFARM SA.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Тесі Пусі-Хатзі Агіу Лука, Пеанія (Аттिका), індекс 19002, п/с 37, Греція/Thesi Pousi-Xatzi Agiou Louka, Paiania Attiki, TK 19002, TO 37, Greece.