ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТРАВІНОР®

(TRAVINOR)

Склад:

діюча речовина: травопрост;

1 мл розчину містить 0,040 мг (40 мкг) травопросту;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, макрогол-15-гідроксистеарат, трометамол, борна кислота, динатрію едетат, маніт (Е 421), 1 М розчин натрію гідроксиду або 1 М розчин хлористоводневої кислоти, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Очні краплі, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний прозорий водний розчин.

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 простагландину F_{2a}, 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 більш ніж 24 годин.

Клінічна ефективність та безпека. За даними клінічних досліджень, у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, які застосовували травопрост 1 раз на добу ввечері, спостерігалося зниження внутрішньоочного тиску на 8–9 мм рт. ст. (приблизно 33 %) від початкового показника 24–26 мм рт. ст. Також у клінічних дослідженнях були отримані дані щодо комбінації травопросту з тимололом 0,5 % і деякі дані щодо комбінації з бримонідином 0,2 %, які продемонстрували додатковий ефект травопросту при його застосуванні з цими антиглаукомними препаратами. Клінічних даних щодо супутнього застосування травопросту 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 мікрограма один раз на добу).

Діти. Ефективність застосування травопросту дітям віком від 2 місяців до 18 років було продемонстровано у ході 12-тижневого подвійно сліпого клінічного дослідження травопросту у порівнянні з тимололом у 152 пацієнтів з діагностованою очною гіпертензією або дитячою глаукомою. Пацієнти отримували або травопрост 0,004 % один раз на день, або тимолол 0,5 % (0,25 % — для пацієнтів віком до 3 років) двічі на день. За первинну точку ефективності приймався показник зміни внутрішньоочного тиску (ВОТ) через 12 тижнів дослідження відносно вихідного показника. Середні значення зниження ВОТ у групах застосування травопросту і тимололу були подібними (див. таблицю 1 нижче).

У вікових групах від 3 до 12 років (n = 36) та від 12 до 18 років (n = 26) через 12 тижнів середнє значення зниження ВОТ у групі травопросту було подібним до середнього значення у групі, де застосовувався тимолол. Через 12 тижнів середнє значення зниження ВОТ у віковій групі від 2 місяців до 3 років, де застосовувався травопрост, становило 1,8 мм рт. ст. і 7,3 мм рт. ст. у групі, де застосовувався тимолол. У групі застосування тимололу показник зниження ВОТ базувався на даних тільки 6 пацієнтів, на відміну від 9 пацієнтів у групі застосування травопросту. У 4 пацієнтів із групи застосування травопросту проти 0 пацієнтів у групі застосування тимололу не було релевантного зниження середнього значення ВОТ через 12 тижнів. Дані щодо дітей віком до 2 місяців відсутні.

Ефект зниження ВОТ спостерігався після другого тижня лікування і постійно підтримувався протягом 12 тижнів дослідження в усіх вікових групах.

Таблиця 1

Порівняння зміни середнього значення ВОТ від вихідного показника (мм рт. ст.) через 12 тижнів

N	**Травопрост, середнє значення (СП)**	**N**	**Тимолол, середнє значення (СП)**	**Середня різниця[a]**	**(95 % ДІ)**
53	–6,4 (1,05)	60	–5,8 (0,96)	–0,5	(–2,1, 1,0)

СП — стандартна похибка.
ДІ — довірчий інтервал.
[a] Середня різниця при застосуванні травопросту/тимололу. Оцінка базується на середніх значеннях методу найменших квадратів (середньоквадратичних значеннях), отриманих за допомогою статистичної моделі, яка включає в себе корельовані показники ВОТ у одного пацієнта (початковий діагноз та вихідний показник ВОТ враховувались).

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 травопросту. Концентрації лікарської речовини у внутрішньоочній рідині знижуються з періодом напіввиведення приблизно до 1,5 години.

Розподіл. Після закапування травопросту в очі 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.

Метаболізм. Метаболізм є основним шляхом виведення як травопросту, так і активної вільної кислоти. Шляхи системного метаболізму паралельні шляхам метаболізму ендогенного простагландину F_{2a}, які характеризуються відновленням подвійного зв'язку 13-14, окисленням 15-гідроксильної і b-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. Фармакокінетичне дослідження у дітей віком від 2 місяців до 18 років після застосування травопросту продемонструвало дуже низьку концентрацію вільної кислоти в плазмі крові, яка становила від менше 10 пг/мл до 54,5 пг/мл, тобто була нижче межі кількісного визначення. У 4 попередніх системних фармакокінетичних дослідженнях 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.

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

Для 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 лікарського засобу.

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 і препаратів, що містять тіомерсал. Жодних доказів преципітації не спостерігалося.

Особливості застосування.

Зміна кольору очей

Травінор® може поступово змінювати колір очей за рахунок збільшення кількості меланосом (пігментних гранул) у меланоцитах. Перед початком лікування пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості необоротної зміни кольору очей. Лікування одного ока може призвести до необоротної гетерохромії. Віддалені ефекти та наслідки довготривалого впливу на меланоцити на цей час невідомі. Зміна кольору райдужної оболонки відбувається повільно і може бути непомітною протягом місяців або навіть років. Зміна кольору ока, перш за все, була відзначена у пацієнтів зі змішаним кольором райдужної оболонки, тобто блакитно-карим, сіро-карим, жовто-карим і зелено-карим; однак це явище спостерігалося також і у пацієнтів із карими очима. Як правило, 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 спостерігалося.

Зміни шкіри повік та періорбітальної ділянки

Згідно з опублікованими даними, у 0,4 % пацієнтів 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.

Травінор® може поступово змінювати структуру вій ока (очей), в яке застосовується; за наявними даними, такі зміни спостерігалися приблизно у половини пацієнтів та включали в себе збільшення довжини, товщини, пігментації або кількості вій. Механізм зміни структури вій та віддалені наслідки цієї дії на сьогодні невідомі.

У дослідженнях, що здійснювалися на мавпах, травопрост спричиняв незначне розширення очної щілини. Однак такий ефект не спостерігався при проведенні клінічних досліджень та розглядається як видоспецифічний.

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

Пацієнти з афакією

Під час лікування аналогами простагландинів $F_{2\alpha}$ повідомлялося про виникнення набряку макули.

Рекомендується з обережністю призначати Травінор® хворим з афакією, псевдофакією та з

розривом задньої капсули кришталика чи передньокамерними лінзами або для лікування пацієнтів з факторами ризику розвитку цистоїдного макулярного набряку.

Ірит/увеїт

Травінор® слід з обережністю призначати пацієнтам з факторами ризику розвитку ірриту/увеїту.

Контакт зі шкірою

Слід уникати контакту лікарського засобу Травінор® зі шкірою, оскільки в 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 бути обережними, щоб запобігти прямому впливу вмісту флакона. При випадковому потраплянні істотної кількості вмісту флакона необхідно негайно ретельно очистити уражену ділянку.

Контактні лінзи

Пацієнти повинні бути проінформовані про необхідність знімати контактні лінзи, перш ніж закапувати Травінор®, і про те, що потрібно зачекати 15 хвилин після закапування і лише тоді встановлювати контактні лінзи.

Діти

Дані щодо ефективності та безпеки застосування лікарського засобу пацієнтам віком від 2 місяців до 3 років (9 пацієнтів) обмежені (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Щодо 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. Травінор® 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. Травінор® не слід застосовувати у період вагітності без очевидної необхідності.

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 Травінор® у період годування груддю не рекомендується.

Репродуктивна функція. Немає даних стосовно впливу лікарського засобу Травінор® 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.

Травінор® не має впливу або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами, однак, як і при застосуванні будь-яких очних крапель, тимчасове затуманення зору чи 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 лікарського засобу Травінор® 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, зменшуючи імовірність виникнення системних побічних ефектів.

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

Якщо введення дози 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 Травінор®, застосування іншого препарату слід припинити і наступного дня розпочати застосування лікарського засобу Травінор®.

Застосування при порушеннях функції печінки та нирок

Застосування травопросту 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 для таких пацієнтів (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Якщо пацієнт носить контактні лінзи, див. розділ «Особливості застосування».

Пацієнта слід попередити, що потрібно 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.

Травінор® 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 (9 пацієнтів) обмежені (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Травінор® 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 лікарського засобу Травінор® 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 використання лікарського засобу Травінор®, були гіперемія ока і гіперпігментація райдужної оболонки, які зустрічалися приблизно у 20 % і 6 % пацієнтів відповідно.

Перелік побічних реакцій представлений у таблиці 2.

Частота нижченаведених побічних реакцій класифікувалася таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 — < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 — <1/100), рідко (≥ 1/10000 — <1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). 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 лікарського засобу Травінор®.

Система органів	Частота	Побічні реакції
З боку імунної системи	Нечасто	Гіперчутливість, сезонна алергія
З боку психіки	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, точковий 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, мейбомеїт, пігментація передньої камери, мідріаз, астенопія, гіперпігментація вій, 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 Рідко Частота невідома	Прискорене серцебиття 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, гіпотензія, гіпертензія
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки і середостіння	Нечасто 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, висип, зміни кольору волосся, мадароз Свербіж, аномальний ріст волосся
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Рідко	М'язово-скелетний біль, артралгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Частота невідома	Дизурія, нетримання сечі

Загальний стан та стан місця введення	Рідко	Астенія
Лабораторні дослідження	Частота невідома	Підвищення рівня ПСА (простатоспецифічного антигену)

Діти

За результатами 3-місячного дослідження 3 фази та 7-денного дослідження фармакокінетичних властивостей із залученням 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 таких у дорослих (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Найчастішими побічними реакціями у дітей були: гіперемія ока (16,9 %) та ріст вій (6,5 %). У подібному 3-місячному дослідженні у дорослих пацієнтів ці побічні реакції виникали з частотою 11,4 % та 0,0 %, відповідно.

Додаткові побічні реакції, які виникали у дітей у 3-місячному дослідженні (n = 77), включали в себе еритему повік, кератит, підвищене сльозовиділення та фотофобію і реєструвались як поодинокі випадки з частотою виникнення 1,3 % порівняно з 0,0 % у дорослих пацієнтів у подібному дослідженні (n = 185).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 2 роки.

Після розкриття флакона термін зберігання не більше 4 тижнів.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 2,5 мл у флаконі поліпропіленовому з крапельницею та контролем першого розкриття, по 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД» (виробництво з продукції *in bulk* «Рафарм С.А.», Греція).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.