

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТРАВАПРЕСС РОМФАРМ

(TRAVAPRESS ROMPHARM)

Склад:

діюча речовина: травопрост;

1 мл розчину містить 0,04 мг травопросту;

допоміжні речовини: поліквад, кислота борна, натрію хлорид, маніт (Е 421), поліетиленгліколю (макроголу) гліцерилгідроксистеарат, пропіленгліколь, натрію гідроксид 1 М або кислота хлористоводнева 1 М, вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний 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 простагландину F_{2a}, є його повним селективним агоністом, який має високий ступінь спорідненості з рецепторами простагландину FP; 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

Клінічні дослідження із застосуванням травопросту (з поліквადом як консервантом) у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, які застосовували препарат 1 раз на добу ввечері, продемонстрували зниження внутрішньоочного тиску на 8–9 мм рт. ст. (приблизно 33 %) від початкового показника 24–26 мм рт. ст. Дані щодо застосування травопросту у комбінації з тимололом 0,5 % і обмежені дані щодо застосування 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 стосовно його супутнього застосування з іншими офтальмологічними гіпотензивними лікарськими засобами немає.

Вторинна фармакологія

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

Травопрост з консервантом поліквадом спричинив мінімальний токсичний вплив на поверхню ока на культурах клітин рогівки людини та після місцевого очного застосування у кролів порівняно з очними краплями, до складу яких входить бензалконію хлорид як консервант.

Діти

Ефективність застосування лікарського засобу Травапресс Ромфарм дітям віком від 2 місяців до 18 років була продемонстрована 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 % (або 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 із застосуванням травопросту і тимололу були подібними (див. таблицю 1).

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 стосовно дітей віком до 2 місяців відсутні.

Ефект зниження ВОТ спостерігався після другого тижня лікування та 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).

Доклінічні дані з безпеки

У ході 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 1 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 агоністу FP-рецепторів у матці, пов'язаної із 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 ході 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) при 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 травопросту. Концентрації лікарської речовини у внутрішньоочній рідині знижуються з періодом напіввиведення приблизно до 1,5 години.

Розподіл

Після закапування травопросту 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 межу 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 лікарського засобу Травапресс Ромфарм 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.

Досліджень щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилося.

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

Особливості застосування.

Зміна кольору очей

Травопрост може поступово змінювати колір очей за рахунок збільшення кількості меланосом (пігментних гранул) у меланоцитах. Перед початком лікування пацієнти повинні бути проінформовані про можливість необоротної зміни кольору очей. Лікування одного ока може призвести до необоротної гетерохромії. Віддалені ефекти та наслідки довготривалого впливу на меланоцити на даний 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 спостерігалось 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 спостерігалось.

Зміни шкіри повік та періорбітальної ділянки

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

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

Травопрост 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 на даний час невідомі.

Як було продемонстровано у дослідженнях на мавпах, травопрост спричиняє незначне розширення очної щілини. Однак цей 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 функцій щитовидної залози, при відкритокутовій глаукомі у пацієнтів з псевдофакією, при пігментній або псевдоексfolіативній глаукомі. Таким чином, травопрост слід з обережністю призначати пацієнтам з активними проявами інфекції ока.

Пацієнти з афакією

Під час лікування аналогами простагландинів F_{2a} повідомлялося про виникнення набряку макули.

Рекомендується з обережністю призначати травопрост хворим з афакією, псевдофакією та з розривом задньої капсули кришталика або передньокамерними лінзами, а також пацієнтам з відомими факторами ризику розвитку цистоїдного макулярного набряку.

Ірит/увеїт

Травопрост слід з обережністю призначати пацієнтам з факторами ризику розвитку іриту/увеїту.

Контакт зі шкірою

Слід уникати контакту препарату травопросту 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 вживати відповідних заходів, щоб запобігти прямому впливу розчину травопросту. 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 травопрост, і про те, що необхідно зачекати 15 хвилин після закапування і лише тоді встановлювати контактні лінзи.

Допоміжні речовини

Травапресс Ромфарм містить пропіленгліколь, який може спричинити подразнення шкіри.

Травапресс Ромфарм містить макроголу гліцерилгідроксистеарат, який може призвести до виникнення шкірних реакцій.

Діти

Дані щодо ефективності та безпеки застосування препарату пацієнтам віком від 2 місяців до 3 років (9 пацієнтів) обмежені (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Стосовно 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

Травопрост 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 на плід/новонароджену дитину. Травопрост 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 травопрост у період годування груддю не рекомендується.

Репродуктивна функція

Немає даних стосовно впливу препарату травапрест на репродуктивну функцію людини. Під час досліджень на тваринах травопрост у дозі, що в 250 раз перевищувала максимальну рекомендовану дозу для офтальмологічного застосування, не чинив шкідливого впливу на репродуктивну функцію.

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

Травопрест не має 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 іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для офтальмологічного застосування.

Застосування для лікування дорослих, включаючи пацієнтів літнього віку

По 1 краплі лікарського засобу Травапрест Ромфарм в 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 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 Травапрест Ромфарм, застосування іншого препарату слід припинити і наступного дня розпочати застосування лікарського засобу Травапрест Ромфарм.

Застосування при порушеннях функції печінки та нирок

Застосування травопросту було досліджено у пацієнтів із порушеннями функції печінки (від легких до серйозних), а також у пацієнтів із порушеннями функції нирок (від легких до серйозних) (кліренс креатиніну нижчий за 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 необхідно розірвати верхню захисну упаковку флакона-крапельниці безпосередньо перед першим застосуванням. Щоб попередити забруднення краю крапельниці та розчину, слід бути обережним і не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь краєм флакона-крапельниці.

Діти.

Травапресс Ромфарм 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 (9 пацієнтів) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Травапресс Ромфарм дітям віком до 2 місяців не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

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

Побічні реакції.

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

Нижче у таблиці наведено перелік побічних реакцій, які класифікуються за частотою: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ — $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ — $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ — $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), 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 досліджень та протягом постмаркетингового періоду застосування травопросту.

Таблиця 2

Система органів	Частота	Побічні реакції
З боку імунної системи	Нечасті	Гіперчутливість, сезонна алергія
Психічні розлади	Частота невідома	Депресія, відчуття тривожності, безсоння

З боку нервової системи	Нечасті	Головний біль
	Поодинокі	Запаморочення, порушення поля зору, дисгевзія
Офтальмологічні порушення	Дуже часті	Гіперемія ока
	Часті	Гіперпігментація райдужної оболонки ока, біль в оці, відчуття дискомфорту в оці, сухість ока, свербіж ока, подразнення ока
	Нечасті	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
	Поодинокі	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
Частота невідома		
З боку органів слуху та рівноваги	Частота невідома	Вертиго, шум у вухах
З боку функції серця	Нечасті	Прискорене серцебиття
	Поодинокі	Нерегулярність серцевого ритму, зниження частоти серцевих скорочень
	Частота невідома	Біль у грудній клітці, брадикардія, тахікардія, аритмія
З боку судинної системи	Поодинокі	Зниження діастолічного артеріального тиску, підвищення систолічного артеріального тиску, гіпотензія, гіпертензія
З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	Нечасті	Кашель, закладання носа, подразнення горла
	Поодинокі	Диспное, астма, респіраторні порушення, біль у глотці, дисфонія, алергічний риніт, сухість носа
	Частота невідома	Загострення астми, носова кровотеча

З боку шлунково-кишкового тракту	Поодинокі	Загострення пептичної виразки, розлади шлунково-кишкового тракту, запор, сухість у роті
	Частота невідома	Діарея, біль у шлунку, нудота, блювання
З боку шкіри та підшкірних тканин	Нечасті	Гіперпігментація шкіри (навколо ока), знебарвлення шкіри, порушення структури волосся, гіпертрихоз
	Поодинокі	Алергічний дерматит, контактний дерматит, еритема, висип, зміни кольору волосся, мадароз
	Частота невідома	Свербіж, аномальний ріст волосся
З боку м'язово-скелетної системи, сполучної тканини, кісток	Поодинокі	М'язово-скелетний біль, артралгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Частота невідома	Дизурія, нетримання сечі
Порушення загального характеру та стан місця введення	Поодинокі	Астенія
Лабораторні дослідження	Частота невідома	Підвищення рівня ПСА (простат-специфічного 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 дорослих (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Найчастішими побічними реакціями, які спостерігалися 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, що спостерігалися у дітей, які брали участь 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 % тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів у подібному дослідженні (n = 185).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані 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.

3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Термін зберігання лікарського засобу після першого відкриття флакона становить 28 діб.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 2,5 мл у поліетиленовому флаконі з пробкою-крапельницею; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

К.Т. Ромфарм Компані С.Р.Л.

(S.C. Rompharm Company S.R.L.)

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Ероілор № 1А, м. Отопень, 075100, округ Ілфов, Румунія

(Eroilor str., No 1A, Otopeni city, 075100, county Ilfov, Romania)