

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Travoprost Olikla 40 mikrogramov/ml očná roztoková instilácia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 40 mikrogramov travoprostu.
Priemerné množstvo liečiva/kvapka: 0,97–1,4 µg.

Pomocné látky so známym účinkom:

150 mikrogramov/ml benzalkóniumchloridu, 5 mg/ml hydroxystearoylmakrogol-glycerolu 40 (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očná roztoková instilácia.
Číry bezfarebný roztok.

pH: 5,5–7,0

Osmolalita: 266–294 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku u dospelých pacientov s očnou hypertenziou alebo s glaukómom s otvoreným uhlom (pozri časť 5.1).

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku u pediatrických pacientov vo veku od 2 mesiacov do < 18 rokov s očnou hypertenziou alebo s pediatrickým glaukómom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Použitie u dospelých, vrátane staršej populácie

Dávka je jedna kvapka Travoprostu Olikla do spojovkového vaku postihnutého oka (očí) jedenkrát denne. Optimálny účinok sa dosiahne, ak sa dávka podáva večer.

Po podaní sa odporúča nazolakrimálna oklúzia alebo jemné zatvorenie očného viečka. Toto môže znížiť systémovú absorpciu liekov podávaných okulárnou cestou a spôsobiť zníženie systémových nežiaducich reakcií.

Ak sa používa viac ako jeden topický očný liek, lieky sa musia podávať s odstupom najmenej 5 minút (pozri časť 4.5).

Ak sa dávka vynechá, v liečbe treba pokračovať nasledujúcou dávkou, ako je určené. Dávka nesmie prekročiť jednu kvapku do postihnutého oka (očí) denne.

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev.č.:2017/03832-REG

Ak sa iný očný antiglaukomatózny liek nahrádza Travoprostom Olikla, má sa prerušiť podávanie iného lieku a začať podávať Travoprost Olikla až nasledujúci deň.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Travoprost sa skúmal u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie pečene a u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu iba 14 ml/min). U týchto pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Travoprost Olikla sa môže použiť u pediatrických pacientov vo veku od 2 mesiacov do < 18 rokov v rovnakom dávkovaní ako u dospelých. Údaje vo vekovej skupine 2 mesiace až < 3 roky (9 pacientov) sú však obmedzené (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť a účinnosť travoprostu u detí vo veku menej ako 2 mesiace neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na očné použitie.

Pre pacientov, ktorí nosia kontaktné šošovky, pozri časť 4.4.

Pacient má odstrániť ochranný vonkajší obal až bezprostredne pred začiatkom používania.

Pre zabránenie kontaminácie hrotu kvapkadla a roztoku sa musí dbať na to, aby nedošlo k dotyku hrotu kvapkadla fľaše s očnými viečkami, okolitými oblasťami alebo ďalšími povrchmi.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zmena farby oka

Travoprost Olikla môže postupne meniť farbu oka zvýšením počtu melanozómov (pigmentové granule) v melanocytoch. Pred zahájením liečby musia byť pacienti informovaní o možnosti trvalej zmeny farby oka. Unilaterálna liečba môže mať za následok trvalú heterochromiu. Dlhodobé účinky na melanocyty a ich následky nie sú v súčasnosti známe. Zmena sfarbenia dúhovky nastáva pomaly a nemusí byť pozorovateľná mesiace až roky. Zmena farby oka sa pozorovala predovšetkým u pacientov so zmiešané sfarbenými dúhovkami, t.j. modro-hnedými, šedo-hnedými, žlto-hnedými a zeleno-hnedými; avšak pozorovala sa tiež u pacientov s hnedými očami. Typicky sa hnedá pigmentácia okolo zrenice koncentricky rozširuje smerom na okraj postihnutých očí, avšak celá dúhovka alebo jej časti môžu viac zhnednúť. Po ukončení terapie sa nepozorovalo ďalšie zvyšovanie hnedého pigmentu dúhovky.

Periorbitálne zmeny a zmeny očných viečok

V kontrolovaných klinických skúšaní sa zaznamenalo periorbitálne stmavnutie a/alebo stmavnutie pokožky očných viečok v súvislosti s používaním travoprostu u 0,4% pacientov. Pri používaní analógov prostaglandínu sa pozorovali tiež periorbitálne zmeny a zmeny očných viečok vrátane prehlbenia záhybu očného viečka.

Travoprost Olikla môže postupne meniť očné riasy v liečenom oku (očiach); tieto zmeny sa pozorovali u približne polovice pacientov v klinických skúšaní a zahŕňali: predĺženie, zhrubnutie, zvýšenie pigmentácie a/alebo počtu očných rias. Mechanizmus zmien očných rias a ich dlhodobé následky nie sú v súčasnosti známe.

V štúdiách na opiciach sa ukázalo, že travoprost spôsobuje mierne zväčšenie palpebrálnej fisúry. Avšak, tento účinok sa nepozoroval počas klinických skúšaní a považuje sa za druho špecifický.

Neexistujú žiadne skúsenosti s travoprostom pri zápalových očných stavoch; ani pri neovaskulárnom glaukóme, pri glaukóme s uzavretým uhlom, pri glaukóme so zúženým uhlom alebo pri vrodenom glaukóme a sú iba obmedzené skúsenosti pri tyroidnom očnom ochorení, pri glaukóme s otvoreným uhlom u pseudofakických pacientov a pri pigmentovom alebo pseudoexfoliačnom glaukóme. Travoprost Olikla sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov s aktívnym vnútroočným zápalom.

Afakickí pacienti

Počas liečby analógmi prostaglandínu F_{2a} sa zaznamenal makulárny edém. Odporúča sa opatrnosť pri používaní Travoprostu Olikla u afakických pacientov, pseudofakických pacientov s natrhnutým zadným puzdrom šošovky alebo šošovkami prednej komory, alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre vznik cystického makulárneho edému.

Iritída/uveitída

U pacientov so známymi predispozičnými rizikovými faktormi pre vznik iritídy/uveitídy sa má Travoprost Olikla používať s opatrnosťou.

Kontakt s pokožkou

Musí sa zabrániť kontaktu pokožky s Travoprostom Olikla, pretože bola preukázaná transdermálna absorpcia travoprostu u králikov.

Prostaglandíny a analógy prostaglandínov sú biologicky aktívne materiály a môžu sa absorbovať cez pokožku. Ženy, ktoré sú tehotné alebo sa pokúšajú otehotnieť, majú prijať vhodné opatrenia, aby zabránili priamej expozícii obsahu fľaše. V prípade náhodného kontaktu s podstatným množstvom obsahu fľaše je potrebné okamžite dôkladne umyť exponovanú oblasť.

Kontaktné šošovky

Je potrebné inštruovať pacientov, aby si vybrali kontaktné šošovky pred aplikáciou Travoprostu Olikla a počkali 15 minút po instilácii dávky pred ich opätovným založením.

Pomocné látky

Travoprost Olikla obsahuje benzalkóniumchlorid, o ktorom bolo hlásené, že spôsobuje podráždenie očí, príznaky suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Liek sa musí používať s opatrnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku. Pacienti majú byť monitorovaní v prípade dlhodobého užívania.

Je známe, že benzalkóniumchlorid odfarbí mäkké kontaktné šošovky. Musí sa zabrániť kontaktu s mäkkými kontaktnými šošovkami. Pacienti musia byť poučení, aby si vybrali kontaktné šošovky pred aplikáciou Travoprostu Olikla a počkali najmenej 15 minút po instilácii dávky pred opätovným vložením.

Travoprost Olikla obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol 40, ktorý môže vyvolať kožné reakcie.

Pediatrická populácia

Údaje o účinnosti a bezpečnosti vo vekovej skupine 2 mesiace až < 3 roky (9 pacientov) sú obmedzené (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje o deťoch mladších ako 2 mesiace.

U detí vo veku < 3 roky, ktoré trpia najmä PCG (primárnym kongenitálnym glaukómom, za angl primary congenital glaucoma), liečbou prvej línie ostáva operácia (napr. trabekulotómia/goniotómia).

K dispozícii nie sú žiadne údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrickej populácie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne štúdie interakcií.

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev.č.:2017/03832-REG

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia

Travoprost Olikla sa nesmie používať u žien v reprodukčnom veku, pokiaľ sa neprijmú primerané antikoncepcionálne opatrenia (pozri časť 5.3)

Gravidita

Travoprost má škodlivé farmakologické účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca.

Travoprost Olikla sa nemá používať počas gravidity s výnimkou nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa travoprost z očnej instilácie vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie travoprostu a metabolitov do materského mlieka. Použitie Travoprostu Olikla u dojčiacich matiek sa neodporúča.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch travoprostu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali účinok travoprostu na fertilitu v dávkach vyšších ako je 250-násobok maximálnej odporúčanej očnej dávky pre ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Travoprost nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale tak ako pri akejkoľvek inej očnej instilácii, dočasne rozmazané videnie alebo iné poruchy zraku môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa po instilácii objaví rozmazané videnie, pacient musí počkať s vedením vozidla alebo obsluhovaním strojov, pokiaľ sa mu zrak nevyjasní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie v klinických skúšaníach s travoprostom boli očná hyperémia u približne 20 % pacientov a hyperpigmentácia dúhovky u približne 6 % pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledovné nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každého zoskupenia frekvencie sú nežiaduce reakcie uvádzané v klesajúcom poradí závažnosti. Nežiaduce reakcie boli získané z klinických štúdií a údajov o travoprote po jeho uvedení na trh.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Menej časté	hypersenzitivita, sezónna alergia
Psychické poruchy	Neznáme	depresia, úzkosť, insomnie
Poruchy nervového systému	Menej časté	bolesť hlavy
	Zriedkavé	závrat, porucha zrakového poľa, dysgeuzia
Poruchy oka	Veľmi časté	očná hyperémia
	Časté	hyperpigmentácia dúhovky, bolesť oka, očný diskomfort, suché oko, očný pruritus, podráždenie očí

	Menej časté	erózia rohovky, uveitída, iritída, zápal prednej očnej komory, keratitída, bodkovaná keratitída, fotofóbia, očný výtok, blefaritída, erytém očného viečka, periorbitálny edém, pruritus očných viečok, znížená zraková ostrosť, rozmazané videnie, zvýšená lakrimácia, konjunktivitída, ektropium, katarakta, chrastavosť okrajov očného viečka, rast očných rias
	Zriedkavé	iridocyklitída, očný herpes simplex, zápal oka, fotspsia, ekzém očných viečok, konjunktiválny edém, haló videnie, konjunktiválne folikuly, hypoestézia oka, trichiáza, meibomianitída, pigmentácia prednej komory, mydriáza, astenopia, hyperpigmentácia očných rias, zhrubnutie očných rias
	Neznáme	makulárny edém, prehĺbené záhybu očného viečka
Poruchy ucha a labyrintu	Neznáme	vertigo, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	palpitácie
	Zriedkavé	nepravidelná srdcová frekvencia, znížená srdcová frekvencia
	Neznáme	bolesť v hrudníku, bradykardia, tachykardia, arytmia
Poruchy ciev	Zriedkavé	znížený diastolický krvný tlak, zvýšený systolický krvný tlak, hypotenzia, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	kašeľ, kongescia nosa, podráždenie hrdla
	Zriedkavé	dyspnoe, astma, respiračné poruchy, orofaryngeálna bolesť, dysfónia, alergická rinitída, suchý nos
	Neznáme	zhoršenie astmy, epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zriedkavé	reaktivácia peptického vredu, gastrointestinálna porucha, zápcha, sucho v ústach
	Neznáme	hnačka, abdominálna bolesť, nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	hyperpigmentácia (periokulárnej) pokožky, zmena sfarbenia kože, abnormálna štruktúra ochlpenia, hypertrichóza
	Zriedkavé	alergická dermatitída, kontaktná dermatitída, erytém, vyrážka, zmeny sfarbenia ochlpenia, madaróza
	Neznáme	pruritus, abnormálny rast ochlpenia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé	bolesť svalov a kostí, artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	dyzúria, urinárna inkontinencia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zriedkavé	asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Neznáme	zvýšená hladina antigénu špecifického pre prostatu

Pediatrická populácia

V 3-mesačnej štúdií fázy 3 a 7-dňovej farmakokinetickej štúdií, ktoré zahŕňali 102 pediatrických pacientov vystavených travoprostu, typy a charakteristiky zaznamenaných nežiaducich reakcií boli podobné ako tie pozorované u dospelých pacientov. Profily krátkodobej bezpečnosti v rôznych pediatrických podskupinách boli tiež podobné (pozri časť 5.1). Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa zaznamenali v pediatrickej populácii, boli očná hyperémia (16,9 %) a rast očných rias (6,5 %). V podobnej 3-mesačnej štúdií zahŕňajúcej dospelých pacientov bol výskyt týchto udalostí 11,4 % a 0,0 %, v danom poradí.

Dodatočnými nežiaducimi reakciami lieku, zaznamenanými u pediatrických pacientov v 3-mesačnej pediatrickej štúdií (n=77) v porovnaní s podobným skúšaním u dospelých (n=185), boli erytém očného viečka, keratitída, zvýšená lakrimácia a fotofóbia; všetky tieto nežiaduce reakcie boli hlásené ako jednotlivé udalosti s výskytom 1,3 % v porovnaní s výskytom 0,0 % pozorovaným u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania. Výskyt topického predávkovania a jeho spájanie s toxicitou je nepravdepodobné. V prípade topického predávkovania Travoprostom Olikla je potrebné oko (oči) vypláchnuť vlažnou vodou. V prípade podozrenia na perorálne požitie je liečba symptomatická a podporná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, antiglaukomatiká a miotiká, analógy prostaglandínu
ATC kód: S01EE04

Mechanizmus účinku

Travoprost, analóg prostaglandínu F_{2α}, je vysoko selektívny komplexný agonista, ktorý má vysokú afinitu pre prostaglandínový FP receptor a znižuje vnútroočný tlak zvýšením odtoku komorového moku cez trabekulárnu trámčinu a uveosklerálne cesty. Zníženie vnútroočného tlaku u človeka sa začína približne 2 hodiny po podaní a maximálny účinok sa dosiahne po 12 hodinách. Významné zníženie vnútroočného tlaku sa môže udržiavať jednou dávkou počas doby zvyšných 24 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinickom skúšaní u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom a očnou hypertenziou, ktorí boli liečení travoprostom (s konzervačnou látkou polykvaternium) dávkou jedenkrát denne večer, bolo preukázané zníženie vnútroočného tlaku o 8 až 9 mmHg (približne o 33 %) z východiskovej hodnoty 24 až 26 mmHg. Počas klinických skúšaní boli zhromaždené údaje o súbežnom podávaní travoprostu s 0,5% timololom a obmedzené údaje s 0,2 % brimonidínom, ktoré poukazujú na aditívny účinok travoprostu s týmito liekmi na liečbu glaukómu. O súbežnom použití s inými očnými hypotenzívnymi liekmi nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev.č.:2017/03832-REG

Sekundárna farmakológia

Travoprost významne zvyšoval prietok krvi v hlave optického nervu u králikov 7 dní po topickom očnom podaní (1,4 mikrogramov jedenkrát denne).

Pediatrická populácia

Účinnosť travoprostu u pediatrických pacientov vo veku od 2 mesiacov do menej ako 18 rokov sa preukázala v 12-týždňovej dvojito maskovanej klinickej štúdií skúmajúcej travoprost v porovnaní s timololom u 152 pacientov, ktorým bola diagnostikovaná očná hypertenzia alebo pediatrický glaukóm. Pacienti dostávali buď travoprost 0,004 % jedenkrát denne alebo timolol 0,5 % (alebo 0,25 %v prípade subjektov mladších ako 3 roky) dvakrát denne. Primárnym parametrom účinnosti bola zmena vnútroočného tlaku (VOT) v 12. týždni štúdie v porovnaní s východiskovou hodnotou. Priemerné zníženie VOT v skupine, ktorá dostávala travoprost a v skupine, ktorá dostávala timolol, bolo podobné (pozri tabuľku 1).

Vo vekových skupinách 3 až < 12 rokov (n=36) a 12 až < 18 rokov (n=26), bolo priemerné zníženie VOT v 12. týždni v skupine, ktorá dostávala travoprost, podobné ako v skupine, ktorá dostávala timolol. Priemerné zníženie VOT v 12. týždni vo vekovej skupine 2 mesiace až < 3 roky bolo 1,8 mmHg v skupine, ktorá dostávala travoprost a 7,3 mmHg v skupine, ktorá dostávala timolol. Zníženie VOT v tejto vekovej skupine bolo založené len na 6 pacientoch v skupine, ktorá dostávala timolol a na 9 pacientoch v skupine, ktorá dostávala travoprost, pričom 4 pacienti v skupine, ktorá dostávala travoprost, nemali v 12. týždni významné priemerné zníženie VOT v porovnaní s 0 pacientmi v skupine, ktorá dostávala timolol. K dispozícii nie sú žiadne údaje o deťoch mladších ako 2 mesiace.

Účinok na VOT sa pozoroval po druhom týždni liečby a zachovával sa konzistentne počas celého 12-týždňového obdobia štúdie vo všetkých vekových skupinách.

Tabuľka 1 – Porovnanie priemernej zmeny VOT oproti východiskovej hodnote (mmHg) v 12. týždni

Travoprost		Timolol		Priemerný rozdiel ^a	95% IS
N	Priemer (SO)	N	Priemer (SO)		
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1; 1,0)

SO = štandardná odchýlka; IS = interval spoľahlivosti;
^a Priemerný rozdiel je Travoprost - Timolol. Odhady sú založené na priemeroch najmenších štvorcov odvodených zo štatistického modelu, ktorý predstavuje korelované merania VOT u pacienta, pričom model zahŕňa primárnu diagnózu a východiskovú hodnotu VOT.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Travoprost je prekurzorom esteru. Absorbuje sa cez rohovku, pričom sa izopropylester hydrolyzuje na aktívnu voľnú kyselinu. Štúdie na králikoch ukázali, že maximálne koncentrácie 20 ng/ml voľnej kyseliny v komorovom moku sa dosahujú jednu až dve hodiny po topickom podaní travoprostu. Koncentrácie komorového moku klesali s počasom približne 1,5 hodiny.

Distribúcia

Po topickom očnom podaní travoprostu zdravým dobrovoľníkom sa preukázala nízka systémová expozícia aktívnej voľnej kyseliny. Najvyššia koncentrácia aktívnej voľnej kyseliny v plazme 25 pg/ml alebo menej, bola pozorovaná medzi 10 a 30 minútami po podaní dávky. Hladiny v plazme následne rýchlo poklesli na menej ako 10 pg/ml limit kvantifikácie pre test skôr ako 1 hodinu po podaní. Z dôvodu nízkych koncentrácií v plazme a rýchlej eliminácie po topickom podaní dávky sa počas eliminácie aktívnej voľnej kyseliny u človeka nedal stanoviť.

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev.č.:2017/03832-REG

Biotransformácia

Metabolizmus je hlavnou cestou eliminácie travoprostu aj aktívnej voľnej kyseliny. Systémové metabolické cesty sú paralelné s metabolizmom endogénneho prostaglandínu F_{2α}, ktorý je charakterizovaný redukciami dvojitej väzby 13–14, oxidáciou 15-hydroxylovej skupiny a β-oxidačným štiepením horného bočného reťazca.

Eliminácia

Voľná kyselina travoprostu a jej metabolity sú prevažne vylučované obličkami. Travoprost sa skúmal u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie pečene a u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu iba 14 ml/min). U týchto pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

Farmakokinetická štúdia zahŕňajúca pediatrických pacientov vo veku 2 mesiace až < 18 rokov preukázala veľmi nízku plazmatickú expozíciu voľnej kyseliny travoprostu s koncentráciami v rozsahu menej ako limit kvantifikácie pre test 10 pg/ml (BLQ) až 54,5 pg/ml. V 4 predchádzajúcich systémových farmakokinetických štúdiách zahŕňajúcich populácie dospelých, plazmatické koncentrácie voľnej kyseliny travoprostu boli v rozsahu BLQ až 52,0 pg/ml. Keďže väčšina plazmatických údajov vo všetkých štúdiách nebola kvantifikovateľná, a preto sa nemohli uskutočniť štatistické porovnania systémovej expozície vo všetkých vekových skupinách, celkový trend ukazuje, že plazmatická expozícia voľnej kyseliny travoprostu po topickom podaní travoprostu je extrémne nízka vo všetkých hodnotených vekových skupinách.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Podávanie travoprostu v dávke 0,45 mikrogramov dvakrát denne preukázalo zväčšenie palpebrálnej fisúry v štúdiách očnej toxicity na opiciach. Topické očné podávanie travoprostu opiciam v koncentráciách až do 0,012% do pravého oka dvakrát denne počas jedného roka nespôsobovalo žiadnu systémovú toxicitu.

Štúdie reprodukčnej toxicity sa uskutočnili na potkanoch, myšiach a králikoch systémovou cestou. Nálezy súvisia s aktivitou agonistu FP receptora v maternici so skorou embryoletalitou, postimplantačnou stratou, foetotoxicitou. U gravidných potkanov systémové podávanie travoprostu v dávkach viac ako 200-násobok klinickej dávky počas obdobia organogenézy spôsobovalo zvýšený výskyt malformácií. Nízke hladiny rádioaktivity sa namerali v amniotickej tekutine a tkanivách plodu gravidných potkanov, ktorým sa podával ³H-travoprost. Štúdie reprodukcie a vývoja preukázali možný účinok na stratu plodu s vysokou mierou pozorovanou u potkanov a myší (180 pg/ml a 30 pg/ml v plazme, v danom poradí) pri expozíciách 1,2 až 6-násobku klinickej expozície (až do 25 pg/ml).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Benzalkóniumchlorid, roztok
Hydroxystearoylmakrogol-glycerol 40
Trometamol
Edetan disodný
Kyselina boritá (E 284)
Manitol (E 421)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev.č.:2017/03832-REG

Uskutočnili sa špecifické štúdie interakcie *in vitro* s travoprostom a liekmi obsahujúcimi tiomersal. Nepozoroval sa žiaden dôkaz precipitácie.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Zlikvidujte 4 týždne po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pred otvorením uchovávajte fľašu v obalovom vrecku na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Po prvom otvorení tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priesvitná polypropylénová (PP) 5 ml fľaša s priehľadným kvapkadlom z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE) a bielym ochranným skrutkovacím uzáverom z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE), uložená v polyetyléntereftalátovom/hliníkovom/polyetylénovom (PET/Alu/PE) obalovom vrecku.

Jedna fľaša obsahuje 2,5 ml očnej instilácie.

Balenia obsahujú 1 alebo 3 fľaše.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

CZ Pharma s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 64/0034/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2019