

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRAVATAN 40 mikrogramů/ml oční kapky, roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 40 mikrogramů travoprostum.

Pomocné látky: jeden ml roztoku obsahuje polykvadium-chlorid (POLYQUAD) 10 mikrogramů, propylenglykol 7,5 mg, hydrogenricinomakrogol 2000 2 mg (viz bod 4.4)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů s oční hypertenzí nebo glaukomem s otevřeným úhlem (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Používání u dospělých, včetně starší populace

Dávka je jedna kapka přípravku TRAVATAN do spojivkového vaku postiženého oka (očí) jednou denně. Optimálního účinku se docílí, pokud je přípravek aplikován večer.

Po podání se doporučuje uzavření slzných kanálků nebo lehké zavření víčka. To může snížit systémovou absorpci léčivého přípravku, podávaného do oka, a potlačit systémové nežádoucí reakce.

Pokud pacient používá více očních přípravků, je potřeba léčivé přípravky aplikovat s minimálně 5 minutovým časovým odstupem (viz bod 4.5).

Při vynechání jedné dávky je třeba pokračovat v léčbě další naplánovanou dávkou. Dávka by neměla překročit jednu kapku do postiženého oka (očí) denně.

Pokud má TRAVATAN nahradit jiný oční přípravek proti glaukomu, je třeba přerušit podávání jiného přípravku a začít užívat TRAVATAN další den.

##### Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost přípravku TRAVATAN u pacientů mladších 18 let nebyly stanoveny, proto se u těchto pacientů jeho užívání nedoporučuje, dokud nebude k dispozici více údajů.

##### Zhoršení funkcí jater a ledvin

Účinky přípravku TRAVATAN byly studovány u pacientů s lehkým až závažným poškozením jater a u pacientů s lehkým až závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu pouze 14 ml/min.). U těchto pacientů není nutné upravovat dávky.

## Způsob podání

### Oční podání

Těsně před prvním použitím musí pacient sejmout ochranný přebal. Aby se zamezilo kontaminaci hrotu kapátka a roztoku, je třeba dbát na to, aby se hrot kapátka lahvičky nedotkl očního víčka, přilehlých oblastí nebo jiných povrchů.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

### **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

TRAVATAN může postupně měnit barvu oka tím, že zvyšuje počet melanosomů (pigmentových zrněk) v melanocytech. Před započítím léčby musí být pacienti informováni o možnosti trvalé změny barvy oka. Jednostranná léčba pak může vést k trvalé změně barvy jednoho oka. Dlouhodobé účinky na melanocyty a jakékoliv důsledky nejsou v současné době známy. Ke změnám barvy duhovky dochází pozvolna a nemusí být po celé měsíce či roky vůbec zaznamenány. Změna barvy očí byla zaznamenána převážně u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. u modro-hnědých, šedo-hnědých, žluto-hnědých a zeleno-hnědých očí, byla však také pozorována u pacientů s hnědými očima. Hnědá pigmentace kolem zornice se typicky rozšiřuje koncentricky směrem k obvodu postiženého oka, ale celá duhovka nebo její části mohou zhnědnout ještě více. Po ukončení léčby nebyl pozorován žádný další vzrůst pigmentu duhovky.

Ve spojení s podáváním přípravku TRAVATAN bylo v kontrolovaných klinických studiích u 0.4% pacientů referováno o periorbitálním ztmavnutí a/nebo o ztmavnutí kůže očních víček.

TRAVATAN může postupně měnit u léčeného oka (očí) oční řasy; tyto změny byly při klinických zkouškách pozorovány u zhruba poloviny pacientů a zahrnují: prodloužení, zesílení, zvýšení pigmentace a/nebo počtu řas. Mechanismus změn očních řas a jejich dlouhodobé důsledky nejsou v současnosti známy.

Ve studiích na opicích se prokázalo, že TRAVATAN vyvolává lehké zvětšení oční štěrbin. Při klinických zkouškách však tento účinek nebyl pozorován a předpokládá se, že je druhově specifický.

U zánětů oka nejsou s přípravkem TRAVATAN žádné zkušenosti; stejně tak je tomu u neovaskulárního glaukomu, glaukomu s uzavřeným úhlem, zúženým úhlem nebo u vrozeného glaukomu, zkušenosti s očními chorobami spojenými se štítnou žlázou, s glaukomem s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentárního nebo pseudoexfoliativního glaukomu jsou omezené.

Zvýšená opatrnost při používání přípravku TRAVATAN je doporučována u afakických pacientů, pseudoafakických pacientů s natrženým zadním pouzdem čočky nebo předními komorovými čočkami nebo u pacientů, u nichž jsou známy rizikové faktory pro vznik cystoidního makulárního edému.

Je potřeba zamezit kontaktu přípravku TRAVATAN s pokožkou, protože u králíků byla prokázána transdermální absorpce travoprostu.

TRAVATAN obsahuje propylenglykol, který může způsobit podráždění kůže.  
TRAVATAN obsahuje hydrogenricinomakrogol 2000, který může vyvolat kožní reakce.

U pacientů se známou predispozicí k rizikovým faktorům pro vznik iritidy/uveitidy by měl být TRAVATAN používán s opatrností.

Prostaglandiny a analogy prostaglandinů jsou biologicky aktivní materiály a mohou být absorbovány kůží. Těhotné ženy nebo ženy plánující těhotenství, mají zachovávat určitá bezpečnostní opatření, aby se vyhnuly přímé expozici s obsahem lahvičky. V případě, že dojde k náhodnému kontaktu s obsahem lahvičky, je potřeba zasaženou oblast okamžitě důkladně očistit.

Pacienti musí být poučeni, že mají před aplikací přípravku TRAVATAN čočky vyjmout a vyčkat 15 minut, než si čočky opět nasadí.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Ženy v plodném věku/antikoncepce  
TRAVATAN se nesmí používat u žen v plodném věku/které mohou potencionálně otěhotnět, pokud nepoužívají odpovídající antikoncepci (viz bod 5.3).

##### Těhotenství

Travoprost má škodlivý farmakologický efekt na těhotné a/nebo plod/novorozence. TRAVATAN by neměl být používán v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

##### Kojení

Není známo, zda je travoprost z očních kapek vylučován do mateřského mléka. Studie na zvířatech ukazují, že travoprost a jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka. Proto se používání přípravku TRAVATAN u kojících žen nedoporučuje.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Stejně jako u jiných očních kapek může zastřené vidění nebo jiné vizuální poruchy dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud je po nakapání vidění zastřené, musí pacient před řízením nebo obsluhováním strojů počkat, dokud se vidění nevyjasní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

V klinických studiích, jichž se zúčastnilo více než 4400 pacientů, byl TRAVATAN (s konzervační látkou benzalkonium-chlorid) podáván jednou denně jako monoterapie nebo přídavná terapie k timololu 0,5%. V klinických studiích nebyly hlášeny žádné závažné oční nebo systémové nežádoucí účinky, spojené s přípravkem. Nejčastějším nežádoucím účinkem, spojeným s monoterapií přípravkem TRAVATAN (s konzervační látkou benzalkonium-chlorid), byla hyperémie oka (22,0%), která zahrnovala hyperémii oka, spojivky nebo skléry. U 83,6% pacientů, u nichž se hyperémie vyskytla, se jednalo o mírné účinky. Téměř všichni pacienti (98%), u nichž se objevila hyperémie, léčbu v důsledku této příhody nepřerušili. Ve fázi III. klinických studií, jejichž délka se pohybovala od 6 do 12 měsíců, hyperémie s časem klesala.

V dlouhodobých postmarketingových klinických studiích, trvajících 5 let, které zahrnovaly 502 pacientů, byl TRAVATAN podáván jednou denně. V klinických studiích nebyly hlášeny žádné závažné oční nebo systémové nežádoucí účinky, spojené s přípravkem TRAVATAN. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem, spojeným s léčbou přípravkem TRAVATAN, byla hyperpigmentace duhovky (29,5%) (viz bod 4.4). Hyperémie oka, spojená s užitím přípravku TRAVATAN, se vyskytla u 10% pacientů, u 2% pacientů, u kterých byla hyperémie oka hlášena, došlo v důsledku této nežádoucí příhody k ukončení účasti v klinické studii.

Následující nežádoucí účinky byly vyhodnoceny jako spojené s léčbou (monoterapií přípravkem TRAVATAN (s konzervační látkou benzalkonium-chlorid)) a byly rozříděny do skupin podle následujících pravidel: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $> 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $> 1/1000$  až  $\leq 1/100$ ), vzácné ( $> 1/10\ 000$  až  $\leq 1/1000$ ) nebo velmi vzácné ( $\leq 1/10\ 000$ ). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### TRAVATAN (s konzervační látkou benzalkonium-chlorid)

Třídy orgánových systémů	Četnost	Preferované termíny
Infekce a infestace	Méně časté	herpes simplex, herpetická keratitida
Poruchy imunitního systému	Méně časté	hypersenzitivita, hypersenzitivita na léky, sezónní alergie
Poruchy nervového systému	Časté	bolesti hlavy
	Méně časté	dysgeuzie, závrať, poruchy zorného pole
Poruchy oka	Velmi časté	oční hyperémie, hyperpigmentace duhovky
	Časté	tečkovitá keratitida, zánět přední komory, bolest oka, fotofobie, výtok z oka, nepříjemné pocity v oku, snížení ostrosti vidění, rozmazané vidění, suché oko, svědění oka, zvýšené slzení, erytém očního víčka, edém očního víčka, nárůst očních řas, změna barvy očních řas
	Méně časté	eroze rohovky, uveitida, keratitida, zánět oka, fotopsie, blefaritida, edém spojivky, vnímání barevných kruhů (aureol) okolo světel, zánět spojivek, spojivkové folikuly, hypostézie oka, meibomitida, ektropium, pigmentace přední komory, mydriáza, katarakta, tvorba krust na okraji víčka, astenopie
Srdeční poruchy	Méně časté	nepravidelná srdeční frekvence, palpitace, snížení srdeční frekvence
Cévní poruchy	Méně časté	snížený krevní tlak, zvýšený krevní tlak, hypotenze, hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	dyspnoe, astma, poruchy dýchání, bolest hrtanu a hltanu, kašel, dysfonie, ucpaný nos, podráždění v krku
Gastrointestinální poruchy:	Méně časté	reaktivace žaludečního vředu, zažívací potíže, zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	hyperpigmentace kůže (periokulární)
	Méně časté	alergická dermatitida, periorbitální edém, kontaktní dermatitida, erytém, vyrážka, změny barvy vlasů, abnormální struktura vlasů, hypertrichóza, madaróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	bolest svalů a kostí
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	astenopie, pocit neklidu

Ve 2 klinických studiích, které byly uskutečněny při vývoji přípravku TRAVATAN (s konzervační látkou polykvadium-chlorid), bylo zahrnuto 201 pacientů po dobu až 3 měsíců. V žádné z těchto klinických studií nebyly hlášeny závažné oční nebo systémové nežádoucí účinky související s podáváním tohoto přípravku. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s podáváním přípravku TRAVATAN (s konzervační látkou polykvadium-chlorid), byla hyperémie oka (18,9%), zahrnující hyperémii oka a spojivky. Jeden pacient (0,5%) z důvodu hyperémie oka účast v klinické studii ukončil.

Následující nežádoucí účinky byly vyhodnoceny jako spojené s léčbou (monoterapií přípravkem TRAVATAN (s konzervační látkou polykvadium-chlorid)) a byly rozříděny do skupin podle následujících pravidel: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $> 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $> 1/1000$  až  $\leq 1/100$ ), vzácné ( $> 1/10\ 000$  až  $\leq 1/1000$ ) nebo velmi vzácné ( $\leq 1/10\ 000$ ). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

## TRAVATAN (s konzervační látkou polykvadium-chlorid)

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Méně časté	bolesti hlavy
Poruchy oka	Velmi časté	oční hyperémie
	Časté	tečkovitá keratitida, bolest oka, fotofobie, diskomfort oka, suché oko, svědění oka,
	Méně časté	snížení ostrosti vidění, zvýšené slzení, erytém očního víčka, tvorba krust na okrajích očních víček
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	hyperpigmentace kůže, změna barvy kůže

Nežádoucí účinky, zjištěné na základě zkušeností po uvedení na trh, jež nebyly hlášeny dříve v klinickém hodnocení přípravku TRAVATAN v monoterapii, zahrnují následující:

Oční: makulární edém (viz též bod 4.4)

Systémové: bradykardie, tachykardie, zhoršení astma, závrať, hučení v uších, zvýšení PSA, abnormální nárůst vlasů.

### 4.9 Předávkování

Žádné případy předávkování nebyly hlášeny. Místní předávkování je nepravděpodobné a není spojováno s toxicitou. Větší podaná dávka přípravku TRAVATAN do oka by měla být z oka (očí) vypláchnuta vlažnou vodou. Dojde-li k požití přípravku TRAVATAN, měla by léčba být symptomatická a podpůrná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika-antiglaukomatika a miotika-analogy prostaglandinu.  
ATC kód: S01E E04

#### Mechanismus účinku

Travoprost, analog prostaglandinu  $F_{2\alpha}$ , je vysoce selektivním agonistou s vysokou afinitou k prostaglandinovému receptoru FP a snižuje nitrooční tlak zvýšením výtoku komorové vody prostřednictvím trabekulární sítě a uveosklerálních cest. Snížení nitroočního tlaku začíná zhruba 2 hodiny po podání a maximálního účinku dosahuje po 12 hodinách. Výrazné snížení nitroočního tlaku lze udržet jedinou dávkou po dobu delší než 24 hodin.

V klinických studiích bylo u pacientů s glaukolem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, kteří byli léčeni přípravkem TRAVATAN (s konzervační látkou polykvadium-chlorid) podávaným jedenkrát denně večer, prokázáno snížení nitroočního tlaku o 8 až 9 mmHg (v průměru o 33%) oproti výchozí hodnotě 24 až 26 mmHg.

V průběhu klinických studií byla shromážděna data o kombinovaném podávání přípravku TRAVATAN společně s timololem 0,5% a částečná data o podávání s brimonidinem 0,2%, která prokázala aditivní účinek přípravku TRAVATAN k těmto lékům proti glaukomu. O současném používání spolu s jinými přípravky snižujícími nitrooční tlak nejsou údaje k dispozici.

#### Sekundární farmakologie

Travoprost významně zvyšuje průtok krve hlavou optického nervu u králíků v sedmi dnech po lokálním očním podání (1.4 mikrogramu, jednou denně).

TRAVATAN s konzervační látkou polykvádium-chlorid má v porovnání s konzervační látkou benzalkonium-chlorid, na kultivovaných rohovkových buňkách a dále při topickém očním podání králíkům, minimální toxické účinky na povrchové vrstvy oka.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Travoprost je esterové prolečivo. Absorbuje se přes rohovku, kde se izopropylester hydrolyzuje na aktivní volnou kyselinu. Studie na králících prokázaly vrcholové koncentrace 20 ng/g volné kyseliny v komorové vodě jednu až dvě hodiny po lokálním podání přípravku. Koncentrace v komorové vodě klesaly s poločasem přibližně 1.5 hodiny.

### Distribuce

Po lokálním podání přípravku TRAVATAN do oka zdravým dobrovolníkům byla prokázána nízká systémová expozice aktivní volnou kyselinou. Nejvyšší koncentrace aktivní volné kyseliny v plazmě ve výši 25 pg/ml nebo méně byla pozorována v době od 10 do 30 minut po podání dávky. Poté klesly hodnoty v plazmě rychle na hodnoty pod limit zkoušky 10 pg/ml dříve než jednu hodinu po podání. Vzhledem k nízkým koncentracím v plazmě a rychlému vylučování po lokálním podání nemohl být poločas eliminace aktivní volné kyseliny u člověka stanoven.

### Biotransformace

Metabolismus představuje pro travoprost i volnou kyselinu hlavní způsob vylučování. Systémové metabolické cesty jsou paralelní s cestami endogenního prostaglandinu  $F_{2\alpha}$ , které jsou charakterizovány redukcí dvojnás vazby v místě 13-14, oxidací 15-hydroxyly a  $\beta$ -oxidativním štěpením horního bočního řetězce.

### Eliminace

Volná kyselina travoprostu a její metabolity se vylučují převážně ledvinami. Studie s přípravkem TRAVATAN probíhaly i u pacientů trpících mírným až těžkým poškozením jater a u pacientů s mírným až těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu pouze 14 ml/min). U těchto pacientů není nutná žádná úprava dávky.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích oční toxicity na opicích se prokázalo, že podání travoprostu v dávce 0.45 mikrogramu dvakrát denně vyvolává zvýšení palpebrálních prasklin. Lokální oční podání travoprostu opicím v koncentracích až 0.012% do pravého oka dvakrát denně po dobu jednoho roku nevyvolalo žádnou systémovou toxicitu.

Studie reprodukční toxicity byly provedeny na krysách, myších a králících systémovým podáním. Nález souvisí s agonistickou aktivitou FP-receptoru v děloze s časnou embryoletalitou, postimplantační ztrátou, fetotoxicitou. U březích krys vyvolávalo systémové podání travoprostu v dávkách více než 200-krát převyšujících klinickou dávku v průběhu organogeneze zvýšený výskyt malformací. V amniotické kapalině a tkáních plodu březích krys, jimž byl podán  $^3\text{H}$ -travoprost, byly naměřeny nízké hladiny radioaktivity. Reprodukční studie a studie vývoje prokázaly silný účinek na ztrátu plodu s vysokým podílem, nalezeným u krys a myši (180 pg/ml, resp. 30 pg/ml v plazmě), při expozicích přesahujících klinickou expozici 1.2 až 6-krát (až do 25 pg/ml).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Polykvadium-chlorid  
Hydrogenricinomakrogol 2000  
Kyselina boritá (E428)  
Mannitol (E421)  
Chlorid sodný  
Propylenglykol (E1520)  
Hydroxid sodný a/nebo kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)  
Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

S přípravkem TRAVATAN a léčivým přípravky obsahujícími thiomersal byly provedeny specifické studie interakce *in vitro*. Nebyly pozorovány žádné známky srážení.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

Zlikvidovat čtyři týdny po prvním otevření.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

2,5 ml oválná lahvička s kapacím hrotem a šroubovacím uzávěrem, vše z polypropylenu, opatřeno přebalem.

Krabička obsahující 1 nebo 3 lahvičky.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Alcon Laboratories (UK) Ltd.  
Boundary Way  
Hemel Hempstead  
Herts HP2 7UD  
Velká Británie.

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/01/199/001-002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27.11.2001

Datum posledního prodloužení registrace: 06.10.2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Duben 2011

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>