**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TRAV-IOP 40 μικρογραμμάρια/mL οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 40 μικρογραμμάρια/mL τραβοπρόστης. Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις:

benzalkonium chloride, macrogolglycerol hydroxystearate (βλ.παράγραφο 4.4.), propylene glycol, mannitol, disodium edetate, sodium chloride, boric acid, sodium hydroxide/hydrochloric acid, water for injections.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα. (Οφθαλμικές σταγόνες) Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Ελάττωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε ενήλικες ασθενείς με οφθαλμική υπέρταση ή γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (βλ. παράγραφο 5.1).

Ελάττωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 μηνών έως < 18 ετών με οφθαλμική υπέρταση ή παιδιατρικό γλαύκωμα (βλ. παράγραφο 5.1).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

*Χρήση σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένου του πληθυσμού ηλικιωμένων*

Η δόση είναι μία σταγόνα TRAV-IOP στο κόλπωμα του επιπεφυκότα κάθε πάσχοντα οφθαλμού (ή οφθαλμών) μία φορά ημερησίως. Το καλύτερο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται όταν η δόση χορηγείται το

βράδυ.

Συνιστάται η απόφραξη της ρινοδακρυϊκής οδού ή το απαλό κλείσιμο των βλεφάρων μετά τη χορήγηση. Έτσι μπορεί να ελαττωθεί η συστηματική απορρόφηση φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται μέσω της οφθαλμικής οδού με αποτέλεσμα τη μείωση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εάν χρησιμοποιούνται περισσότερα του ενός τοπικά οφθαλμικά φαρμακευτικά προϊόντα, αυτά θα πρέπει να χορηγούνται με διαφορά τουλάχιστον 5 λεπτών (βλ. παράγραφο 4.5).

Αν παραλειφθεί μία δόση, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί με την επόμενη δόση, όπως είναι προγραμματισμένο. Η δόση δε θα πρέπει να ξεπερνά τη μία σταγόνα στον πάσχοντα οφθαλμό (ή οφθαλμούς) ημερησίως.

Όταν αντικαθιστάτε έναν άλλον οφθαλμικό αντιγλαυκωματικό φαρμακευτικό προϊόν με τοTRAV-IOP, το άλλο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και το TRAV-IOP θα πρέπει να αρχίσει την επόμενη ημέρα.

*Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία*

Το TRAV-IOP έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης έως 14 ml/λεπτό το ελάχιστο). Δεν απαιτείται ρύθμιση του δοσολογικού σχήματος σε τέτοιους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το TRAV-IOP μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς από 2 μηνών έως < 18 ετών στην ίδια δοσολογία με αυτή των ενηλίκων. Ωστόσο, τα δεδομένα στην ηλικιακή ομάδα των 2 μηνών έως < 3 ετών (9 ασθενείς) είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TRAV-IOP σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 μηνών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για οφθαλμική χρήση.

Για ασθενείς που φορούν φακούς επαφής, παρακαλώ αναφερθείτε στην παράγραφο 4.4.

Για να προληφθεί η επιμόλυνση του σταγονομετρικού ρύγχους και του διαλύματος, πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μην αγγίζονται τα βλέφαρα, η γύρω περιοχή ή άλλες επιφάνειες με το σταγονομετρικό ρύγχος της φιάλης.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Αλλαγή στο χρώμα των οφθαλμών

Το TRAV-IOP μπορεί σταδιακά να αλλάξει το χρώμα των οφθαλμών αυξάνοντας τον αριθμό των μελανοσωμάτων (κοκκία χρωστικής) στα μελανοκύτταρα. Πριν αρχίσει η θεραπεία, οι ασθενείς θα

πρέπει να πληροφορούνται για την πιθανότητα να συμβεί μόνιμη αλλαγή στο χρώμα των οφθαλμών.

Μονόπλευρη θεραπεία μπορεί να καταλήξει σε μόνιμη ετεροχρωμία. Οι μακροχρόνιες επιδράσεις επί των μελανοκυττάρων και οι όποιες μετέπειτα επιπτώσεις τους δεν είναι γνωστές επί του παρόντος. Η

αλλαγή του χρώματος της ίριδας συμβαίνει αργά και μπορεί να μην είναι αντιληπτή για μήνες έως και έτη. Αλλαγή του χρώματος των οφθαλμών έχει κυρίως παρατηρηθεί σε ασθενείς με μικτή χρώση ίριδας, δηλαδή, μπλε-καστανό, γκρι-καστανό, κίτρινο-καστανό και πράσινο-καστανό. Ωστόσο έχει επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με χρώμα οφθαλμών καστανό. Συνήθως, στους οφθαλμούς που επηρεάζονται, η καφέ χρώση εκτείνεται ομόκεντρα γύρω από την κόρη και προς την περιφέρεια, ωστόσο ολόκληρη η ίριδα ή μέρη αυτής μπορεί να προσλάβουν πιο καστανό χρώμα. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, δεν έχει παρατηρηθεί περαιτέρω αύξηση καφέ χρώσης στην ίριδα.

Αλλαγή στο περικογχικό και στα βλέφαρα

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχει αναφερθεί ότι στο 0,4% των ασθενών σκουραίνει το δέρμα των βλεφάρων και/ή της περιοχής γύρω από τους κόγχους σε συνδυασμό με τη χρήση του TRAV-IOP . Περικογχικές αλλαγές και αλλαγές στα βλέφαρα συμπεριλαμβανομένης της εμβάθυνσης της βλεφαριδικής αύλακας έχουν παρατηρηθεί με ανάλογα προσταγλανδίνης.

Το TRAV-IOP μπορεί σταδιακά να αλλάξει τις βλεφαρίδες στον (στους) υπό θεραπεία οφθαλμό (οφθαλμούς). Οι αλλαγές αυτές παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές, στους μισούς περίπου ασθενείς και περιλαμβάνουν: αυξημένο μήκος, πάχος, χρώση και/ή αριθμό βλεφαρίδων. Ο μηχανισμός των αλλαγών των βλεφαρίδων και οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις τους δεν είναι γνωστές επί του παρόντος.

Το TRAV-IOP έχει δειχθεί ότι προκαλεί ελαφρά αύξηση μεγέθους της μεσοβλεφάριας σχισμής σε μελέτες με πιθήκους. Ωστόσο, αυτή η επίδραση δεν παρατηρήθηκε κατά τις κλινικές δοκιμές και θεωρείται ότι εμφανίζεται μόνο στο συγκεκριμένο είδος.

Δεν υπάρχει εμπειρία με TRAV-IOP σε φλεγμονώδεις οφθαλμικές καταστάσεις, ούτε σε νεοαγγειακό, κλειστής γωνίας, στενής γωνίας ή σε συγγενές γλαύκωμα ενώ υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία σε θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια, γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας ψευδοφακικών ασθενών και σε μελαγχρωστικό ή ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα. Το TRAV-IOP επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργή ενδοφθάλμια φλεγμονή.

Αφακικοί ασθενείς

Οίδημα της ωχράς κηλίδας έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανάλογα προσταγλανδινων F2a. Συνιστάται προσοχή όταν το TRAV-IOP χρησιμοποιείται σε αφακικούς ασθενείς, ψευδοφακικούς ασθενείς με ρήξη οπισθίου περιφακίου ή με φακούς πρόσθιου θαλάμου, ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες επικινδυνότητας για κυστοειδές οίδημα ωχράς.

Ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα

Σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες επικινδυνότητας για ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα, το TRAV-IOP θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Επαφή με το δέρμα

Επαφή του δέρματος με το TRAV-IOP πρέπει να αποφεύγεται εφόσον έχει αποδειχθεί η διαδερμική απορρόφηση της τραβοπρόστης σε κουνέλια

Οι προσταγλανδίνες και τα ανάλογα προσταγλανδινών είναι βιολογικώς δραστικά υλικά που μπορούν να απορροφηθούν διαμέσω του δέρματος. Οι έγκυες γυναίκες ή οι γυναίκες που προσπαθούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να λαμβάνουν τις ανάλογες προφυλάξεις ώστε να αποφύγουν την άμεση έκθεση στο περιεχόμενο της φιάλης. Στην απίθανη περίπτωση που θα έρθουν σε επαφή με σημαντική ποσότητα του περιεχόμενου της φιάλης, θα πρέπει να γίνει σχολαστικός καθαρισμός της περιοχής που εκτέθηκε αμέσως.

Φακοί επαφής

Θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε να βγάζουν τους φακούς επαφής πριν την εφαρμογή του TRAV-IOP και να περιμένουν να περάσουν 15 λεπτά από την ενστάλαξη της δόσης για να τους ξαναφορέσουν.

Έκδοχα

Το TRAV-IOP περιέχει προπυλενογλυκόλη, που μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του δέρματος.

Το TRAV-IOP περιέχει macrogol glycerol hydroxystearate, που μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στην ηλικιακή ομάδα των 2 μηνών έως < 3 ετών (9 ασθενείς) είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 2 μηνών.

Σε παιδιά < 3 ετών που κυρίως υποφέρουν από ΠΣΓ (πρωτοπαθές συγγενές γλαύκωμα), το χειρουργείο (π.χ. τραμπεκουλεκτομή/ γωνιοτομή) παραμένει η θεραπεία πρώτης επιλογής.

Δεν είναι διαθέσιμα μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας στον παιδιατρικό πληθυσμό.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ικανότητα/αντισύλληψη

Το TRAV-IOP δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία/ικανότητα εκτός εάν λαμβάνονται επαρκή αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 5.3).

Εγκυμοσύνη

Η τραβοπρόστη έχει βλαβερές φαρμακολογικές επιδράσεις στην εγκυμοσύνη και/ή στο έμβρυο/νεογνό. Το TRAV-IOP δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τραβοπρόστη σε οφθαλμικές σταγόνες απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η τραβοπρόστη και οι μεταβολίτες της περνούν στο μητρικό γάλα. Η χρήση του TRAV-IOP από θηλάζουσες μητέρες δεν συνιστάται.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις του TRAV-IOP στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει επίδραση της τραβοπρόστης στη γονιμότητα σε δόσεις 250 φορές μεγαλύτερη

της μέγιστης προτεινόμενης ανθρώπινη οφθαλμικής δόσης.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το TRAV-IOP δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο όπως με οποιεσδήποτε άλλες οφθαλμικές σταγόνες, παροδικά θαμπή όραση ή άλλες διαταραχές της όρασης μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Αν παρουσιαστεί θαμπή όραση κατά την ενστάλαξη, ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρις ότου να καθαρίσει η όρασή του πριν οδηγήσει ή χρησιμοποιήσει μηχανές.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Σε κλινικές μελέτες με TRAV-IOP , οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που , ήταν η υπεραιμία του οφθαλμού και η υπέρχρωση της ίριδας και παρουσιάστηκαν στο 20% και 6 % των ασθενών αντίστοιχα.

Κατάλογος των ενεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με τον εξής κανόνα: πολύ συχνές

(≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως

<1/1.000), πολύ σπάνιες <1/10.000), ή μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ταξινόμηση οργανικού συστήματος** | **Συχνότητα** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Σπάνιες | έρπης απλός, κερατίτιδα ερπητική |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Όχι συχνές | υπερευαισθησία, εποχική αλλεργία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Μη γνωστές | κατάθλιψη, άγχος |
| Διαταραχές του νευρικούσυστήματος | Όχι συχνέςΣπάνιες | κεφαλαλγία, ζάλη, έλλειμμα στα οπτικά πεδίαδυσγευσία, |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Πολύ συχνές | υπεραιμία του οφθαλμού |
|  | ΣυχνέςΌχι συχνές | υπέρχρωση της ίριδας, πόνος του οφθαλμού, δυσφορία του οφθαλμού, ξηροφθαλμία, κνησμός του οφθαλμού, ερεθισμός του οφθαλμού, διάβρωση του κερατοειδούς, ραγοειδίτιδα, ιρίτιδα, φλεγμονή του προσθίου θαλάμου, κερατίτιδα, στικτή κερατίτιδα, φωτοφοβία, οφθαλμικό έκκριμα, βλεφαρίτιδα, ερύθημα βλεφάρου, περικογχικό οίδημα, κνησμός βλεφάρων, οπτική οξύτητα μειωμένη, όραση θαμπή, δακρύρροια αυξημένη, επιπεφυκίτιδα, εκτρόπιο, καταρράκτης, εφελκίδα χείλους του βλεφάρου, ανάπτυξη των βλεφαρίδων, αποχρωματισμός βλεφαρίδων, ασθενωπία |
| Σπάνιες | ιριδοκυκλίτιδα, φλεγμονή του οφθαλμού, φωτοψία, έκζεμα βλεφάρων, οίδημα του επιπεφυκότα, όραση δίκην φωτοστεφάνου, θυλάκια του επιπεφυκότα, υπαισθησία του οφθαλμού, φλεγμονή των μεϊβομιανών αδένων, χρώση προσθίου θαλάμου, μυδρίαση, λέπτυνση των βλεφαρίδων |
| Μη γνωστές | οίδημα της ωχράς κηλίδας, ενόφθαλμος |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Μη γνωστές | ίλιγγος, εμβοές |
| Καρδιακές διαταραχές | Όχι συχνές | αίσθημα παλμών, |
| Σπάνιες | καρδιακός ρυθμός ανώμαλος, καρδιακός ρυθμός μειωμένος |
| Μη γνωστές | θωρακικό άλγος, βραδυκαρδία, ταχυκαρδία |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ταξινόμηση οργανικού συστήματος** | **Συχνότητα** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** |
| Αγγειακές διαταραχές | Σπάνιες | αρτηριακή πίεση διαστολική μειωμένη, αρτηριακήπίεση συστολική αυξημένη, υπόταση, υπέρταση |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Όχι συχνές | δύσπνοια, άσθμα, ρινική συμφόρηση, ερεθισμός του λαιμού |
| Σπάνιες | διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, πόνος στοματοφάρυγγα, βήχας, δυσφωνία |
| Μη γνωστές | βρογχικό άσθμα επιδεινωθέν |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Σπάνιες | πεπτικό έλκος επανενεργοποιηθέν, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία |
| Μη γνωστές | διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Όχι συχνέςΣπάνιες | υπέρχρωση δέρματος (περιοφθαλμική), δυσχρωματισμός δέρματος, ανώμαλη υφή τριχώματος, υπερτρίχωση, δερματίτιδα αλλεργική, δερματίτιδα από επαφή, ερύθημα, εξάνθημα, αλλαγή χρώματος τριχών, μαδάρωση |
| Μη γνωστές | κνησμός, ανώμαλη ανάπτυξη τριχώματος |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Σπάνιες | μυοσκελετικός πόνος |
| Μη γνωστές | αρθραλγία |
| Διαταραχές των νεφρών και τωνουροφόρων οδών | Μη γνωστές | δυσουρία, ακράτεια ούρων |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Σπάνιες | εξασθένιση |
| Παρακλινικές εξατάσεις | Μη γνωστές | ειδικό προστατικό αντιγόνο αυξημένο |

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Οι τύποι και τα χαρακτηριστικά των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε μία 3 μηνών μελέτη φάσης 3 και σε μία φαρμακοκινητική μελέτη 7 ημερών, που συμμετείχαν 102 παιδιατρικοί ασθενείς οι οποίοι εκτέθηκαν στο Travoprost 0.004% w/v eye drops solution, ήταν παρόμοια με αυτά που είχαν παρατηρηθεί στους ενήλικες ασθενείς. Τα βραχυπρόθεσμα προφίλ ασφαλείας στα διαφορετικά παιδιατρικά υποσύνολα ήταν επίσης παρόμοια (βλ. παράγραφο 5.1). Οι πιο συχνές αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν υπεραιμία του οφθαλμού (16,9%) και ανάπτυξη των βλεφαρίδων (6,5%). Σε παρόμοια μελέτη 3 μηνών σε ενήλικες ασθενείς, αυτά τα συμβάματα παρατηρήθηκαν σε συχνότητα 11,4% και 0,0% αντίστοιχα.

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων που αναφέρθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς στην 3 μηνών παιδιατρική μελέτη (n=77) συγκρινόμενη με παρόμοια δοκιμή στους ενήλικες (n=185) περιελάμβαναν ερύθημα βλεφάρου, κερατίτιδα, δακρύρροια αυξημένη και φωτοφοβία, όλες αναφέρθηκαν σαν μεμονωμένα περιστατικά με συχνότητα 1,3% έναντι 0,0% που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: http://www.eof.gr.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. Η υπέρβαση της δόσης τοπικά δεν είναι πιθανό να συμβεί ή να συνδεθεί με τοξικότητα. Η υπέρβαση της δόσης με TRAV-IOP τοπικά μπορεί να ξεπλυθεί από τον (τους) οφθαλμό (οφθαλμούς) με χλιαρό νερό. Η θεραπεία σε υποψία από του στόματος λήψης είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική Κατηγορία: Οφθαλμολογικά-αντιγλαυκωματικά σκευάσματα και μειωτικά-ανάλογα προσταγλανδίνης.

Κωδικός ATC: S01E E04

Μηχανισμός δράσης

Η τραβοπρόστη, ένα ανάλογο της προσταγλανδίνης F2α, είναι αμιγής αγωνιστής με υψηλή εκλεκτικότητα ο οποίος έχει μεγάλη χημική συγγένεια με τον υποδοχέα προσταγλανδίνης FP, και ελαττώνει την ενδοφθάλμια πίεση αυξάνοντας την εκροή του υδατοειδούς υγρού μέσω του δοκιδωτού δικτύου και των ραγοειδοσκληρικών οδών. Στον άνθρωπο η ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης αρχίζει περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση και το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μετά 12 ώρες. Σημαντική ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης μπορεί να διατηρηθεί για περιόδους μεγαλύτερες των 24 ωρών με μία μόνο δόση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μία κλινική δοκιμή, ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας ή οφθαλμική υπέρταση, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Travoprost 0.004% w/v eye drops solution σε δοσολογία μία φορά την ημέρα το βράδυ, εμφάνισαν μειώσεις 8 έως 9 mmHg (περίπου 33%) στην ενδοφθάλμια πίεση από 24 έως 26 mmHg που ήταν η αρχική τιμή αναφοράς. Στοιχεία επί της συμπληρωματικής χορήγησης TRAV-IOP με τιμολόλη 0,5% καθώς και περιορισμένα στοιχεία με brimonidine 0,2% έχουν συγκεντρωθεί από κλινικές δοκιμές όπου επιβεβαιώθηκε η επιπρόσθετη επίδραση του TRAV-IOP με αυτά τα αντιγλαυκωματικά φάρμακα. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη συμπληρωματική χορήγηση με άλλα οφθαλμικά υποτονικά φάρμακα.

Δευτερεύοντα φαρμακολογικά δεδομένα

Η τραβοπρόστη αύξησε σημαντικά την αιματική ροή στην κεφαλή του οπτικού νεύρου μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση επί 7 ημέρες σε κουνέλια (1,4 μικρογραμμάρια, άπαξ ημερησίως).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του Travoprost 0.004% w/v eye drops solution στους παιδιατρικούς ασθενείς από 2 μηνών έως μικρότερους των 18 ετών, καταδείχθηκε σε μία 12 εβδομάδων διπλά τυφλή κλινική μελέτη της τραβοπρόστης σε σύγκριση με την τιμολόλη σε 152 ασθενείς που διαγνώστηκαν με οφθαλμική υπέρταση ή παιδιατρικό γλαύκωμα. Οι ασθενείς έλαβαν είτε τραβοπρόστη 0,004% μία φορά την ημέρα ή τιμολόλη 0,5% (ή 0,25% για άτομα μικρότερα των 3 ετών) δύο φορές την ημέρα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της αποτελεσματικότητας ήταν η αλλαγή της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) από το σημείο αναφοράς την εβδομάδα 12 της μελέτης. Η μέση τιμή μειώσεων της ΕΟΠ στις ομάδες της τραβοπρόστης και της τιμολόλης ήταν παρόμοιες (βλ. Πινακα 1).

Στις ηλικιάκες ομάδες 3 έως < 12 ετών (n=36) και 12 έως < 18 ετών (n=26), ο βαθμός μείωσης της ΕΟΠ την εβδομάδα 12 στην ομάδα της τραβοπρόστης ήταν παρόμοιος με αυτόν της ομάδας της τιμολόλης. Η μέση τιμή μείωσης της ΕΟΠ την εβδομάδα 12 στην ηλικιακή ομάδα των 2 μηνών έως <

3 ετών, ήταν 1,8 mmHg στην ομάδα της τραβοπρόστης και 7,3 mmHg στην ομάδα της τιμολόλης. Οι μειώσεις της ΕΟΠ για αυτή την ομάδα βασίστηκαν σε μόνο 6 ασθενείς της ομάδας της τιμολόλης και

9 ασθενείς στην ομάδα της τραβοπρόστης ενώ 4 ασθενείς στην ομάδα της τραβοπρόστης έναντι 0 ασθενών στην ομάδα της τιμολόλης δεν είχαν τη σχετική μέση τιμή μείωσης της ΕΟΠ την εβδομάδα

12. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά μικρότερα των 2 μηνών.

Η επίδραση στην ΕΟΠ παρατηρήθηκε μετά τη δεύτερη εβδομάδα της αγωγής και διατηρήθηκε με τον ίδιο βαθμό καθ’όλη την περίοδο των 12 εβδομάδων μελέτης για όλες τις ηλικιακές ομάδες.

**Πίνακας 1 – Σύγκριση της αλλαγής μέσης τιμής της ΕΟΠ από το σημείο αναφοράς (mmHg) την εβδομάδα 12**

 **Τραβοπρόστη Τιμολόλη**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **N** | **Μέση Τιμή (SE)** | **N** | **Μέση Τιμή(SE)** | **Μέση Τιμή** **Διαφοράςα** | **(95% CI)** |
| S3 | -6,4 (1,05) | 60 | -5,8 (0,96) | -0,5 | (-2,1, 1,0) |

SE = Τυπικό Σφάλμα, CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης

**α**Η Μέση Τιμή Διαφοράς είναι Τραβοπρόστη-Τιμολόλη. Εκτιμήσεις βασισμένες στη μέση τιμή των ελαχίστων τετραγώνων προέκυψαν από ένα στατιστικό μοντέλο το οποίο εξηγεί συσχετιζόμενες μετρήσεις ΕΟΠ μέσα στον ασθενή στον οποίο έγινε η αρχική διάγνωση και το σημείο αναφοράς του επιπέδου της ΕΟΠ είναι στο μοντέλο.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Η τραβοπρόστη είναι ένας εστέρας προφάρμακο. Απορροφάται μέσω του κερατοειδούς όπου ο ισοπροπυλ-εστέρας υδρολύεται στο δραστικό ελεύθερο οξύ. Μελέτες σε κουνέλια έδειξαν μέγιστες συγκεντρώσεις ελεύθερου οξέος στο υδατοειδές υγρό της τάξεως των 20 ng/mL, μία έως δύο ώρες μετά από τοπική χορήγηση TRAV-IOP . Οι συγκεντρώσεις στο υδατοειδές υγρό ελαττώθηκαν με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1,5 ώρες.

Κατανομή

Μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση TRAV-IOP σε υγιείς εθελοντές, εδείχθη χαμηλή συστηματική έκθεση σε δραστικό ελεύθερο οξύ. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του δραστικού ελεύθερου οξέος της τάξεως των 25 pg/mL ή χαμηλότερες παρατηρήθηκαν μεταξύ 10 και 30 λεπτών μετά τη δόση. Ακολούθως και πριν περάσει 1 ώρα από τη χορήγηση, τα επίπεδα στο πλάσμα ελαττώθηκαν ταχύτατα έως κάτω των 10 pg/mL που είναι το όριο της μεθόδου ποσοτικού προσδιορισμού. Λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων στο πλάσμα και της ταχύτατης απομάκρυνσης μετά από τοπική χορήγηση δόσης, ο χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης του δραστικού ελεύθερου οξέος στον άνθρωπο, δεν μπορούσε να προσδιοριστεί.

Βιομετασχηματισμός

Κύρια οδός απομάκρυνσης της τραβοπρόστης και του δραστικού ελεύθερου οξέος είναι ο μεταβολισμός. Οι συστηματικές μεταβολικές οδοί είναι ανάλογες με αυτές των ενδογενών προσταγλανδινών F2α οι οποίες χαρακτηρίζονται από αναγωγή του διπλού δεσμού στη θέση 13-14, οξείδωση στη θέση 15-hydroxyl και διαχωρισμό της άνω πλευρικής αλύσου στη θέση β-oxidative.

Αποβολή

Το ελεύθερο οξύ της τραβοπρόστης και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς. Το TRAV-IOP έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης έως 14 ml/λεπτό το ελάχιστο). Δεν απαιτείται ρύθμιση του δοσολογικού σχήματος σε τέτοιους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μία φαρκακοκινητική μελέτη στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 μηνών έως < 18 ετών έδειξε πολύ μικρή έκθεση του ελεύθερου οξέος τραβοπρόστης στο πλάσμα, με συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από μικρότερες των 10 pg/mL ποσοτικοποίησης κάτω του ορίου (BLQ) έως 54,5 pg/mL. Σε 4 προηγούμενες συστηματικές φαρκακοκινητικές μελέτες σε ενήλικους πληθυσμούς, το ελεύθερο οξύ τραβοπρόστης στο πλάσμα, κυμαινόταν από BLQ έως 52,0 pg/mL. Ενώ περισσότερα από τα δεδομένα πλάσματος σε όλες τις μελέτες ήταν μη μετρήσιμα, κάνοντας αδύνατες στατιστικές συγκρίσεις της συστηματικής έκθεσης σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, η συνολική τάση δείχνει ότι η έκθεση του ελεύθερου οξέος τραβοπρόστης στο πλάσμα μετά από τοπική χορήγηση του TRAV-IOP είναι εξαιρετικά χαμηλή σε όλες τις ηλικιακές ομάδες που αξιολογήθηκαν.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε μελέτες οφθαλμικής τοξικότητας σε πιθήκους, η χορήγηση τραβοπρόστης σε δόση 0,45 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα, φάνηκε ότι προκαλεί αύξηση της μεσοβλεφάριας σχισμής. Τοπική οφθαλμική χορήγηση της τραβοπρόστης σε πιθήκους σε συγκεντρώσεις έως και 0,012% στο δεξιό οφθαλμό, δύο φορές ημερησίως επί ένα έτος, δεν προκάλεσε συστηματική τοξικότητα.

Μελέτες τοξικότητας επί της αναπαραγωγής έχουν γίνει σε αρουραίους, ποντίκια και κουνέλια διά της συστηματικής οδού. Τα ευρήματα σχετίζονται με τη δραστικότητα ως αγωνιστή ως προς τον υποδοχέα FP στη μήτρα, με πρώιμη θνησιμότητα των εμβρύων, απώλεια μετά την εμφύτευση, τοξικότητα επί των εμβρύων. Σε εγκυμονούντες αρουραίους, η συστηματική χορήγηση τραβοπρόστης

σε δόσεις πάνω από 200 φορές μεγαλύτερες από την κλινική δόση, κατά την περίοδο της οργανογένεσης κατέληξε σε αυξημένο ποσοστό διαμαρτιών. Μετρήθηκαν χαμηλά επίπεδα ραδιενέργειας στο αμνιακό υγρό και σε ιστούς εμβρύων σε εγκυμονούντες αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε 3H-travoprost. Μελέτες αναπαραγωγής και ανάπτυξης έδειξαν έντονη επίδραση επί της απώλειας εμβρύων με υψηλό ποσοστό να παρατηρείται σε αρουραίους και ποντίκια (180 pg/ml και

30 pg/ml πλάσματος, αντίστοιχα) σε εκθέσεις 1,2 έως 6 φορές μεγαλύτερες από την κλινική έκθεση

(έως και 25 pg/ml ).

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Βenzalkonium chloride, macrogolglycerol hydroxystearate, propylene glycol, mannitol, disodium edetate, sodium chloride, boric acid, water for injection.

**6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

Έχουν γίνει ειδικές *in vitro* μελέτες αλληλεπιδράσεων με Travoprost 0.004% w/v και φαρμακευτικά προϊόντα που περιείχαν θειομερσάλη. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καθίζησης.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Απορρίπτεται 4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση των 25 ˚C.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του φιαλιδίου: Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση των 25 ˚C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

-Φιαλίδιο πολυαιθυλενίου με σταγονόμετρο και πώμα

-Φιαλίδιο πολυπροπυλενίου με σταγονόμετρο και πώμα

BTx1vialx2,5 ml

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Verisfield (UK) Ltd.

41 Chalton Street, London, NW1 1JD,

United Kingdom

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**