

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VIMAXAN 30 micrograms/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml διαλύματος περιέχει 30 micrograms τραβοπρόστης.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Ένα ml διαλύματος περιέχει 2 mg υδρογονωμένο κικέλαιο πολυοξυαιθυλενίου 40 (βλ. παράγραφο 4.4).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο υδατικό διάλυμα, ελεύθερο σωματιδίων.

pH: 5,5-7,5

Ωσμωτικότητα: 290 mOsm/Kg  $\pm$  10%

## 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).

Μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών έως < 18 ετών με οφθαλμική υπέρταση ή παιδιατρικό γλαύκωμα (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

*Χρήση σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ασθενών*

Η δόση είναι μία σταγόνα τραβοπρόστης στο κόλπωμα του επιπεφυκότα του πάσχοντος 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, τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να χορηγούνται με διαφορά τουλάχιστον 5 λεπτών.

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

Όταν ένα άλλο οφθαλμικό αντιγλαυκωματικό φαρμακευτικό προϊόν αντικαθιστάται με VIMAXAN, το άλλο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και το VIMAXAN θα πρέπει να αρχίσει την επόμενη ημέρα.

#### *Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με τραβοπρόστη 30 μg/ml σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η τραβοπρόστη 40 μg/ml έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ελάχιστη κάθαρση κρεατινίνης έως 14 ml/λεπτό). Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, δεν αναμένεται η ανάγκη ρύθμισης της δόσης στη χαμηλότερη συγκέντρωση του δραστικού συστατικού.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το VIMAXAN μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς από 3 ετών έως < 18 ετών στην ίδια δοσολογία όπως στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τραβοπρόστης σε παιδιά κάτω των 3 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για την δοσολογία σε ηλικίες κάτω των 3 ετών.

#### Τρόπος χορήγησης

Για οφθαλμική χρήση.

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

Μετά την αφαίρεση του πάματος, το VIMAXAN οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα είναι έτοιμο για χρήση. Πριν την πρώτη χρήση, η αντλία της φιάλης πρέπει να πιεστεί επαναλαμβανόμενα, περίπου 10 φορές, μέχρι να απελευθερωθεί η πρώτη σταγόνα. Για να προληφθεί η επιμόλυνση του σταγονομετρικού ρύγχους και του διαλύματος, πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να μην αγγίζονται τα βλέφαρα, οι γύρω περιοχές 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

Η τραβοπρόστη 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 πάσχουν, η καφέ χρώση γύρω από την κόρη εκτείνεται ομόκεντρα 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.

#### Αλλαγές στην περικογχική περιοχή και στα βλέφαρα

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχει αναφερθεί πιο σκούρο δέρμα της περικογχικής περιοχής και/ή των βλεφάρων σχετιζόμενες με τη χρήση τραβοπρόστης σε 0,2% των ασθενών.

Αλλαγές στην περικογχική περιοχή και στα βλέφαρα, συμπεριλαμβανομένης και της εμβάθυνσης της αύλακας του βλεφάρου έχουν παρατηρηθεί με ανάλογα προσταγλανδίνης.

Η τραβοπρόστη μπορεί σταδιακά να αλλάξει τις βλεφαρίδες στον (στους) υπό θεραπεία οφθαλμό (οφθαλμούς). Οι αλλαγές αυτές παρατηρήθηκαν στους μισούς περίπου ασθενείς σε κλινικές δοκιμές 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.

Δεν υπάρχει εμπειρία με τραβοπρόστη 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.

#### Αφακικοί ασθενείς

Συνιστάται προσοχή όταν η τραβοπρόστη 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 κηλίδας.

#### Ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα

Σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου προδιάθεσης για ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα, η τραβοπρόστη μπορεί να χρησιμοποιείται με προσοχή.

#### Επαφή με το δέρμα

Επαφή του δέρματος με την τραβοπρόστη πρέπει να αποφεύγεται καθώς έχει αποδειχθεί η διαδερμική απορρόφηση της τραβοπρόστης σε κουνέλια.

Οι προσταγλανδίνες και τα ανάλογα προσταγλανδινών είναι βιολογικά δραστικά υλικά που μπορούν να απορροφηθούν μέσω 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 στα περιεχόμενα της φιάλης. Στην απίθανη περίπτωση που θα έρθουν σε επαφή με σημαντική ποσότητα των περιεχομένων της φιάλης, καθαρίστε σχολαστικά την περιοχή που εκτέθηκε αμέσως.

#### Φακοί επαφής

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

#### Έκδοχα

Το VIMAXAN περιέχει υδρογονωμένο κικέλαιο πολυοξυαιθυλενίου 40, το οποίο μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν 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 ηλικία/αντισύλληψη

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

#### Κύηση

Η τραβοπρόστη έχει βλαβερές φαρμακολογικές επιδράσεις στην εγκυμοσύνη και/ή στο

έμβρυο/νεογνό. Η τραβοπρόστη 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 απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Η χρήση της τραβοπρόστης από θηλάζουσες μητέρες δεν συνιστάται.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της τραβοπρόστης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν καμία επίδραση της τραβοπρόστης στη γονιμότητα σε δόσεις 250 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη οφθαλμική δόση στον άνθρωπο.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το VIMAXAN δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Παροδικά θαμπή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές μπορεί να επιδράσουν στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Αν παρουσιαστεί θαμπή όραση κατά την ενστάλαξη, ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρις ότου καθαρίσει η όρασή του πριν οδηγήσει ή χειριστεί μηχανήματα.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Σε κλινική μελέτη διάρκειας 3 μηνών (N=442) που περιλάμβανε τραβοπρόστη 30 µg/ml ως μονοθεραπεία, η πλέον συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε ήταν η υπεραιμία του οφθαλμού (οφθαλμική ή του επιπεφυκότα) που αναφέρθηκε κατά προσέγγιση στο 12% των ασθενών.

#### Συνοπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν ως σχετιζόμενες με μονοθεραπεία με τραβοπρόστη 30 µg/ml και ταξινομούνται σύμφωνα με τον εξής κανόνα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης στον Πίνακα 1, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

### **Πίνακας 1: Τραβοπρόστη 30 µg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα**

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	οφθαλμική υπεραιμία
	Συχνές	ξηροφθαλμία, κνησμός του οφθαλμού, δυσφορία του οφθαλμού
	Όχι συχνές	στικτή κερατίτιδα, φλεγμονή προσθίου θαλάμου, βλεφαρίτιδα, πόνος του οφθαλμού, φωτοφοβία, οπτική δυσλειτουργία, όραση θαμπή, επιπεφυκίτιδα, οίδημα βλεφάρου, εφελκίδα του χείλους του βλεφάρου, οφθαλμικό έκκριμα, μαύροι κύκλοι κάτω από τα μάτια, ανάπτυξη των βλεφαρίδων, πάχυνση των βλεφαρίδων

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	κνησμός, εξάνθημα
---	------------	-------------------

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν ως συσχετιζόμενες με τις οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα τραβοπρόστης 40 µg/ml (είτε με συντηρητικό ΒΑΚ είτε με Polyquad-συντηρητικά) και ταξινομούνται σύμφωνα με τον εξής κανόνα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Μέσα σε κάθε ομάδα συχνότητας στον Πίνακα 2, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

## Πίνακας 2: Τραβοπρόστη 40 µg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	έρπης απλός, κερατίτιδα ερπητική
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	υπερευαισθησία, υπερευαισθησία σε φάρμακο, εποχική αλλεργία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	κεφαλαλγία
	Όχι συχνές	δυσγευσία, ζάλη, έλλειμμα στα οπτικά πεδία
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	υπεραιμία του οφθαλμού, υπέρχρωση της ίριδας
	Συχνές	στικτή κερατίτιδα, φλεγμονή προσθίου θαλάμου, πόνος του οφθαλμού, φωτοφοβία, οφθαλμικό έκκριμα, δυσφορία του οφθαλμού, οπτική οξύτητα μειωμένη, όραση θαμπή, ξηροφθαλμία, κνησμός του οφθαλμού, δακρύρροια αυξημένη, ερύθημα βλεφάρου, οίδημα βλεφάρου, ανάπτυξη των βλεφαρίδων, αποχρωματισμός βλεφαρίδων
	Όχι συχνές	διάβρωση του κερατοειδούς, ραγοειδίτιδα, κερατίτιδα, φλεγμονή του οφθαλμού, φωτοψία, βλεφαρίτιδα, οίδημα του επιπεφυκότα, όραση δίκην φωτοστεφάνου, επιπεφυκίτιδα, θυλάκια του επιπεφυκότα, υπαισθησία του οφθαλμού, φλεγμονή των μείβομαιών αδένων, εκτρόπιο, χρώση προσθίου θαλάμου, μυδρίαση, καταρράκτης, εφελκίδα χείλους του βλεφάρου, ασθenoπία
	Μη γνωστές	οίδημα της ωχράς κηλίδας, ενόφθαλμος
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Μη γνωστές	ίλιγγος, εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	καρδιακός ρυθμός ανώμαλος, αίσθημα παλμών, καρδιακός

		ρυθμός μειωμένος
	Μη γνωστές	βραδυκαρδία, ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	αρτηριακή πίεση μειωμένη, αρτηριακή πίεση αυξημένη, υπόταση, υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	δύσπνοια, άσθμα, διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, πόνος στοματοφάρυγγα, βήχας, δυσφωνία, ρινική συμφόρηση, ερεθισμός του λαιμού
	Μη γνωστές	βρογχικό άσθμα επιδεινωθέν
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	πεπτικό έλκος επανενεργοποιηθέν, ξηροστομία, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	υπέρχρωση δέρματος (περιοφθαλμική), αποχρωματισμός δέρματος
	Όχι συχνές	δερματίτιδα αλλεργική, περικογχικό οίδημα, δερματίτιδα από επαφή, ερύθημα, εξάνθημα, αλλαγή χρώματος τριχών, ανώμαλη υφή τριχώματος, υπερτρίχωση, μαδάρωση
	Μη γνωστές	ανώμαλη ανάπτυξη τριχώματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Όχι συχνές	μυοσκελετικός πόνος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές	εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	Μη γνωστές	ειδικό προστατικό αντιγόνο αυξημένο

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία μελέτη φάσης III 3 μηνών και μία φαρμακοκινητική μελέτη 7 ημερών, στην οποία συμμετείχαν 102 παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας μεταξύ 3 μηνών και 17 ετών) που εκτέθηκαν σε θεραπεία με τραβοπρόστη 40 µg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα, οι τύποι και τα χαρακτηριστικά των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοια με αυτά που έχουν παρατηρηθεί στους ενήλικες ασθενείς. Τα βραχυπρόθεσμα προφίλ ασφαλείας στις διαφορετικές παιδιατρικές υποομάδες ήταν επίσης παρόμοια (βλ. παράγραφο 5.1). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν η υπεραιμία οφθαλμού (16,9%) και η ανάπτυξη των βλεφαρίδων (6,5%). Σε μία παρόμοια μελέτη 3 μηνών σε ενήλικες ασθενείς, αυτά τα περιστατικά εμφανίστηκαν με μία συχνότητα 11,4% και 0,0%, αντίστοιχα.

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς στην 3 μηνών παιδιατρική μελέτη (n=77) σε σύγκριση με μία παρόμοια μελέτη σε ενήλικες (n=185) συμπεριλαμβανομένου του ερυθήματος του βλεφάρου, της κερατίτιδας, της αυξημένης δακρύρροιας και της φωτοφοβίας, οι οποίες αναφέρθηκαν ως μεμονωμένα περιστατικά με μία συχνότητα 1,3% έναντι 0,0% που εμφανίζονται σε 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 υγείας 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

Η υπέρβαση της δόσης τοπικά δεν είναι πιθανό να συμβεί ή να συνδεθεί με τοξικότητα. Η υπέρβαση της δόσης με τραβοπρόστη 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 μυωτικά, κωδικός ATC: S01EE04

##### Μηχανισμός δράσης

Η τραβοπρόστη, ένα ανάλογο της προσταγλανδίνης F<sub>2α</sub>, 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 από 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 σε θεραπεία με τραβοπρόστη 30 μg/ml σε δοσολογία μία φορά την ημέρα το βράδυ εμφάνισαν μειωμένη ενδοφθάλμια πίεση αντίστοιχη με την τραβοπρόστη 40 μg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα σε όλες τις επισκέψεις θεραπείας και σε όλα τα σημεία μέτρησης (95% CI μεταξύ ± 1,0 mmHg). Η μέση μείωση της ΕΟΠ από την βασική γραμμή κυμαινόταν από 7,1 έως 8,2 mmHg όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 3. Το μέσο εκατοστιαίο ποσοστό μείωσης της ΕΟΠ από την βασική γραμμή σε κάθε επίσκεψη της μελέτης και χρονική στιγμή εκτίμησης κυμαινόταν από 28,4% έως 30,7%.

#### Πίνακας 3: Αλλαγή της ΕΟΠ από τη βασική γραμμή (mmHg) για την τραβοπρόστη 30 μg/ml

Επίσκεψη		8 π.μ.	10 π.μ.	4 μ.μ.
Εβδομάδα 2	Μέση τιμή	-8,0	-7,3	-7,1
(N=442)	95% CI	(-8,3, -7,7)	(-7,6, -7,0)	(-7,4, -6,8)
Εβδομάδα 6	Μέση τιμή	-8,1	-7,4	-7,2
(N=440*)	95% CI	(-8,4, -7,9)	(-7,6, -7,1)	(-7,5, -6,9)
Μήνας 3	Μέση τιμή	-8,2	-7,5	-7,1
(N=432*)	95% CI	(-8,6, -7,9)	(-7,9, -7,2)	(-7,4, -6,8)

\*Ένα άτομο είχε ελλιπή στοιχεία την ώρα 8 π.μ. την 6<sup>η</sup> εβδομάδα, ένα άτομο είχε ελλιπή στοιχεία την ώρα 4 μ.μ. τον 3<sup>ο</sup> μήνα.

Ένα βελτιωμένο προφίλ ασφαλείας έχει παρατηρηθεί για την τραβοπρόστη 30 μg/ml συγκριτικά με την ήδη κυκλοφορούσα τραβοπρόστη 40 μg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα (με συντηρητικό χλωριούχο βενζαλκόνιο ή συντηρητικό polyquaternium-1). Η ποιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που



σχετίζεται με την τραβοπρόστη 30 µg/ml και την τραβοπρόστη 40 µg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα είναι η υπεραιμία. Η υπεραιμία (οφθαλμική ή του επιπεφυκότα) έχει παρατηρηθεί στο 11,8% των ασθενών (N=442) που εκτέθηκαν στην τραβοπρόστη 30 µg/ml σε σύγκριση με το 14,5% των ασθενών που εκτέθηκαν στην τραβοπρόστη 40 µg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα, με συντηρητικό χλωριούχο βενζαλκόνιο.

#### 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 µg, άπαξ ημερησίως).

Η τραβοπρόστη 40 µg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα με το συντηρητικό polyquaternium-1 προκάλεσε ελάχιστη τοξικότητα στην επιφάνεια του οφθαλμού, σε σύγκριση με οφθαλμικές σταγόνες που περιείχαν συντηρητικό χλωριούχο βενζαλκόνιο, σε καλλιεργημένα ανθρώπινα κύτταρα του κερατοειδούς και μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση σε κουνέλια.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η τραβοπρόστη 30 µg/ml δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε κλινική μελέτη που περιλαμβάνει παιδιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, μια προσέγγιση μοντέλων έδειξε ότι η ελάττωση της ΕΟΠ αναμένεται να είναι ισοδύναμη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω, χρησιμοποιώντας τόσο τραβοπρόστη 30 µg/ml όσο και τραβοπρόστη 40 µg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα. Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο ήταν δύο μελέτες για τη δόση ανταπόκρισης, μία μελέτη Φάσης III με χρήση τραβοπρόστης 30 µg/ml και μία παιδιατρική μελέτη με τη χρήση τραβοπρόστης 40 µg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Η αποτελεσματικότητα της τραβοπρόστης 40 µg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 2 μηνών έως κάτω των 18 ετών αποδείχθηκε σε μία διπλή-τυφλή κλινική μελέτη 12 εβδομάδων της τραβοπρόστης σε σύγκριση με την τιμολόλη σε 152 ασθενείς διαγνωσμένοι με οφθαλμική υπέρταση ή παιδιατρικό γλαύκωμα. Οι ασθενείς έλαβαν είτε τραβοπρόστη 0,004% μία φορά ημερησίως είτε τιμολόλη 0,5% (ή 0,25% για άτομα ηλικίας κάτω των 3 ετών) δύο φορές την ημέρα. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) από την αρχική τιμή την εβδομάδα 12 της μελέτης. Οι μέσες μειώσεις της ΕΟΠ στις ομάδες τραβοπρόστης και τιμολόλης ήταν παρόμοιες (βλ. Πίνακα 4).

Στις ηλικιακές ομάδες 3 έως < 12 ετών (n = 36) και 12 έως < 18 ετών (n = 26), η μέση μείωση της ΕΟΠ την εβδομάδα 12 στην ομάδα της τραβοπρόστης ήταν παρόμοια με εκείνη στην ομάδα της τιμολόλης. Η μέση μείωση της ΕΟΠ κατά την εβδομάδα 12 στην ηλικιακή ομάδα 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 μόνο σε 6 ασθενείς στην ομάδα τιμολόλης και 9 ασθενείς στην ομάδα τραβοπρόστης, όπου 4 ασθενείς στην ομάδα τραβοπρόστης έναντι κανενός ασθενή στην ομάδα τιμολόλης δεν είχαν σχετική μέση μείωση της ΕΟΠ την Εβδομάδα 12. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για παιδιά ηλικίας κάτω των 2 μηνών.

Η επίδραση στην ΕΟΠ παρατηρήθηκε μετά τη δεύτερη εβδομάδα θεραπείας και διατηρήθηκε σταθερή σε όλη τη διάρκεια της περιόδου των 12 εβδομάδων της μελέτης για όλες τις ηλικιακές ομάδες.

**Πίνακας 4: Σύγκριση μέσης μεταβολής της ΕΟΠ από την αρχική τιμή (mmHg) την Εβδομάδα 12**

Τραβοπρόστη		Τιμολόλη			
N	Μέση τιμή (SE)	N	Μέση τιμή (SE)	Μέση Διαφορά <sup>a</sup>	(95% CI)
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1, 1,0)

SE = Τυπικό Σφάλμα, CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης  
<sup>a</sup>Μέση διαφορά Τραβοπρόστης – Τιμολόλης. Οι εκτιμήσεις βασίζονται στη μέθοδο των μέσων

ελαχίστων τετραγώνων που προέρχονται από ένα στατιστικό μοντέλο που διορθώνει τις συσχετίσεις των μετρήσεων της ΕΟΠ σε κάθε ασθενή που η πρωτογενής διάγνωση και η αρχική τιμή της βάσης ΕΟΠ είναι μέσα 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/g μία έως δύο ώρες μετά από τοπική χορήγηση τραβοπρόστης 40 μg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα. Οι συγκεντρώσεις στο υδατοειδές υγρό ελαττώθηκαν με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1,5 ώρες.

### Κατανομή

Μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση τραβοπρόστης 40 μg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα σε υγιείς εθελοντές, εδείχθη χαμηλή συστηματική έκθεση σε δραστικό ελεύθερο οξύ. Μέγιστες συγκεντρώσεις του δραστικού ελεύθερου οξέος στο πλάσμα της τάξεως των 25 pg/ml ή χαμηλότερες παρατηρήθηκαν μεταξύ 10 και 30 λεπτών μετά τη δόση. Ακολουθως, 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

Μεταβολισμός είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης της τραβοπρόστης και του δραστικού ελεύθερου οξέος. Οι συστηματικές μεταβολικές οδοί είναι ανάλογες με αυτές των ενδογενών προσταγλανδινών F<sub>2α</sub> οι οποίες χαρακτηρίζονται από αναγωγή του διπλού δεσμού στη θέση C13-C14, οξείδωση του 15-hydroxyl και β-οξειδωτική διάσπαση της άνω πλευρικής αλύσου.

### Αποβολή

Το ελεύθερο οξύ της τραβοπρόστης και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς. Η τραβοπρόστη 40μg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα 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 της δόσης σε τέτοιους ασθενείς.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μία φαρμακοκινητική μελέτη με τραβοπρόστη 40 μg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 μηνών έως < 18 ετών απέδειξε μικρή έκθεση του ελεύθερου οξέος της τραβοπρόστης στο πλάσμα, με συγκεντρώσεις που κυμαίνονταν από κάτω από το όριο του ποσοτικού προσδιορισμού (BLQ) 10 pg/ml έως 54,5 pg/ml.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες οφθαλμικής τοξικότητας σε πιθήκους, η χορήγηση τραβοπρόστης σε δόση 0,45 μg, 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.

Αυξημένη σχισμή των βλεφάρων που έχει παρατηρηθεί σε πιθήκους δεν παρατηρήθηκε στα κουνέλια ή σε κλινικές δοκιμές με προϊόντα τραβοπρόστης και θεωρείται ότι είναι για το συγκεκριμένο είδος.

Μελέτες τοξικότητας επί της αναπαραγωγής έχουν γίνει σε αρουραίους, ποντίκια και κουνέλια διά της συστηματικής οδού. Τα ευρήματα σχετίζονται με τη δραστηριότητα ως αγωνιστή ως προς τον υποδοχέα FP στη μήτρα με πρόωμη 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 δυσπλασίας. Μετρήθηκαν χαμηλά επίπεδα ραδιενέργειας στο αμνιακό υγρό και σε ιστούς εμβρύων σε εγκυμονούντες αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε <sup>3</sup>H-τραβοπρόστη. 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 ).

Δεδομένα για την αξιολόγηση πιθανού περιβαλλοντικού κινδύνου είναι προσωρινά περιορισμένα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη  
Βορικό οξύ (E284)  
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)  
Υδρογονωμένο κικέλαιο πολυοξυαιθυλενίου 40  
Προπυλενογλυκόλη (E1520)  
Χλωριούχο νάτριο  
Υδωρ κεκαθαρισμένο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Το VIMAXAN οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για περισσότερο από 4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη πολλαπλών δόσεων.

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το VIMAXAN παρουσιάζεται ως ένα διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα των 2,5 ml, ελεύθερο σωματιδίων μέσα σε χάρτινο κουτί που περιέχει έναν λευκό περιέκτη πολλαπλών δόσεων (PP) των 5 ml με αντλία (PP, HDPE, LDPE) και κύλινδρο πίεσης και πώμα (HDPE).

Το προϊόν διατίθεται στις ακόλουθες συσκευασίες:  
Χάρτινα κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ

Δερβενακίων 6  
153 51, Παλλήνη Αττικής  
Τηλ.: 210 6604 300  
Fax: 210 6666 749  
Email: info@pharmathen.com

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

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

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>