

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ТРАВАТАН®

(TRAVATAN®)

## **Склад:**

*діюча речовина:* 1 мл розчину містить 40 мкг травопросту;

*допоміжні речовини:* поліквад, олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована, кислота борна, маніт (Е 421), натрію хлорид, пропіленгліколь, натрію гідроксид та/або кислота хлористоводнева концентрована (для регулювання рН), вода очищена.

**Лікарська форма.** Краплі очні.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби для застосування в офтальмології. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Аналоги простагландинів. Код АТС S01E E04.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів з очною гіпертензією або відкритокутовою глаукомою.

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату.

### **Спосіб застосування та дози.**

Для офтальмологічного застосування.

Застосування для лікування дорослих, включаючи пацієнтів літнього віку

По 1 краплі Траватану® в кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) 1 раз на добу. Оптимальний ефект досягається при введенні дози ввечері.

Після закапування рекомендується нососльозова оклюзія або легке закриття повіки. Це знижує системну абсорбцію лікарських засобів, введених в око, що може зменшити ймовірність виникнення системних побічних ефектів.

Якщо застосовується більше одного офтальмологічного засобу для місцевого застосування, інтервал між їхнім застосуванням має становити не менше 5 хвилин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо дозу пропущено, лікування необхідно продовжити з наступної запланованої дози. Добова доза не повинна перевищувати однієї краплі в уражене око (очі) 1 раз на добу.

Якщо відбувається заміна іншого офтальмологічного антиглаукомного засобу на Траватан®, застосування іншого препарату слід припинити і наступного дня розпочати застосування Траватану®.

Застосування при порушеннях функції печінки та нирок

Застосування Траватану® було досліджено у пацієнтів із порушеннями функції печінки (від слабких до серйозних), а також у пацієнтів із порушеннями функції нирок (від слабких до серйозних) (кліренс креатиніну нижчий за 14 мл/хв). Немає необхідності у коригуванні дози таким пацієнтам. Пацієнта слід попередити, що необхідно розірвати верхню захисну упаковку флакона-крапельниці безпосередньо перед першим застосуванням. Щоб попередити контамінацію кінчика крапельниці та розчину, необхідно бути обережним та не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь кінчиком флакона-крапельниці.

### **Побічні реакції.**

При проведенні клінічних досліджень, до яких було залучено більш ніж 4400 пацієнтів, Траватан® (з бензалконію хлоридом у якості консерванту) застосовували один раз на добу у якості монотерапії або як допоміжний засіб одночасно з тимололом 0,5%. У жодному із проведених клінічних досліджень не було повідомлень про будь-які серйозні офтальмологічні або системні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням препарату Траватан®. Побічним ефектом, пов'язаним із застосуванням препарату Траватан® (з бензалконію хлоридом у якості консерванту) в якості монотерапії, про який найбільш часто надходили повідомлення, була гіперемія (22,0%), включаючи гіперемію ока, кон'юнктиви або склери. Гіперемія була слабо вираженою у 83,6% пацієнтів, у яких вона виникла. Майже всі пацієнти (98%), у яких виникла гіперемія, не припинили лікування в результаті виникнення цього побічного ефекту. Протягом 3-ї фази клінічних досліджень тривалістю від 6 до 12 місяців гіперемія з часом зменшувалася. Під час довготривалого постмаркетингового клінічного дослідження, яке тривало 5 років, із залученням 502 пацієнтів, Траватан® застосовували 1 раз на добу. Про будь-які серйозні офтальмологічні або системні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням препарату Траватан®, у цьому клінічному дослідженні не повідомлялося. Побічним ефектом, пов'язаним із застосуванням препарату Траватан®, про який найчастіше повідомлялося, була гіперпігментація райдужної оболонки (29,5%) (див. «Особливості застосування»). Про гіперемію ока, яку оцінили як пов'язану із застосуванням препарату Траватан®, повідомлялося з частотою 10,0%, з яких 2% пацієнтів з гіперемією були вимушені припинити участь у дослідженні через цей побічний ефект. Були також проведені 2 клінічних дослідження дії препарату Траватан® (з поліквადом в якості консерванту) за участі 201 пацієнта, що тривали 3 місяця. У жодному із проведених клінічних досліджень не було повідомлень про будь-які серйозні офтальмологічні або системні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням препарату Траватан®. Побічним ефектом, пов'язаним із застосуванням препарату Траватан® (з поліквадом у якості консерванту), про який найбільш часто надходили повідомлення, була гіперемія (18,9%), включаючи гіперемію ока або кон'юнктиви. Один пацієнт (що становить 0,5% від загальної кількості пацієнтів) був вимушений припинити участь у дослідженні через цей побічний ефект. Нижченаведені побічні реакції спостерігались під час клінічних досліджень препарату Траватан® та класифікувались наступним чином: дуже часті ( $\geq 1/10$ ), часті ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасті ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), поодинокі ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) та рідкісні ( $< 1/10000$ ). У кожній групі побічні ефекти представлені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

<b>Система класифікації органів</b>	<b>Термін відповідно до MedDRA (версія.15.0)</b>
Інфекції та інвазії	<i>Нечасті:</i> простий герпес, герпетичний кератит
Порушення з боку імунної системи	<i>Нечасті:</i> гіперчутливість, підвищена чутливість до лікарського засобу, сезонна алергія
Порушення з боку нервової системи	<i>Нечасті:</i> порушення поля зору, головний біль <i>Поодинокі:</i> запаморочення, дисгевзія
Офтальмологічні порушення	<i>Дуже часті:</i> гіперемія кон'юнктиви, гіперемія ока

	<p><i>Часті:</i> біль в оці, свербіж ока, сухість ока, подразнення ока, гіперпигментація райдужної оболонки ока, відчуття дискомфорту в оці, преципітати у передній камері ока, опалесценція у передній камері ока, аномальна чутливість очей, відчуття стороннього тіла в оці, набряк повік.</p> <p><i>Нечасті:</i> ерозія рогівки, точковий кератит, кератит, ірит, зниження гостроти зору, кон'юнктивіт, запалення у передній камері ока, блефарит, затуманення зору, світлобоязнь, катаракта, періорбітальний набряк, свербіж повік, виділення з ока, утворення лусочок по краях повік, підвищена сльозотеча, еритема повік, ріст вій, макулодистрофія, припухлість очей, забарвлення рогівки, фотопсія, дефект епітелію рогівки, виникнення ореолу навколо джерела світла, пігментація рогівки, алергічний кон'юнктивіт, кон'юнктивальні порушення, мейбомейт, ектропіон, сухий кератокон'юнктивіт, синдром сухого ока, синдром пігментної дисперсії, біль у повіках, темні кола під очима, порушення з боку повік, гіперемія склери.</p> <p><i>Поодинокі:</i> увеїт, іридоцикліт, фолікули кон'юнктиви, набряк кон'юнктиви, гіпестезія ока, запалення ока, екзема повік, пігментація передньої камери, астенопія, очна алергія, подразнення повік, знебарвлення вій, потовщення вій.</p>
Порушення з боку функції серця	<p><i>Нечасті:</i> нерегулярність серцевого ритму.</p> <p><i>Поодинокі:</i> зниження частоти серцевих скорочень, прискорене серцебиття.</p>
Порушення з боку судинної системи	<p><i>Нечасті:</i> зниження артеріального тиску, підвищення артеріального тиску, гіпотензія.</p> <p><i>Поодинокі:</i> гіпертензія.</p>
Порушення з боку респіраторної системи, торакальні та медіастинальні порушення	<p><i>Нечасті:</i> респіраторні порушення, дисфонія, закладання носа, подразнення горла.</p> <p><i>Поодинокі:</i> астма, диспное, кашель, біль у глотці, відчуття дискомфорту в носі, сухість у носі.</p>
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	<p><i>Нечасті:</i> загострення пептичної виразки, розлади шлунково-кишкового тракту.</p> <p><i>Поодинокі:</i> сухість у роті, запор.</p>
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	<p><i>Нечасті:</i> гіперпигментація шкіри (навколо ока), алергічний дерматит, контактний дерматит, еритема, висип, порушення структури волосся.</p> <p><i>Поодинокі:</i> знебарвлення шкіри, гіпертрихоз, мадароз, зміни кольору волосся.</p>
Порушення з боку м'язово - скелетної системи, сполучної тканини, кісток	<p><i>Нечасті:</i> м'язово-скелетний біль.</p>

Порушення загального характеру та стани, пов'язані із місцем введення *Нечасті:* недомагання.  
*Поодинокі:* астенія.

В період післяреєстраційного спостереження були виявлені наступні додаткові побічні реакції. Виходячи з існуючих даних не можна оцінити частоту їх виникнення. В межах кожного класу систем-органів, побічні реакції представлені в порядку зменшення їх тяжкості.

<b>Система класифікації органів</b>	<b>Термін відповідно до MedDRA (версія.15.0)</b>
Психічні розлади	депресія, відчуття тривоги
Офтальмологічні порушення	макулярний набряк, западання очей
Порушення з боку органів слуху та рівноваги	шум у вухах
Порушення з боку серця	біль у грудній клітці
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	діарея, біль у шлунку, нудота
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	свербіж
Порушення з боку м'язово-скелетної системи та сполучної тканини	артралгія
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	дизурія, нетримання сечі
Лабораторні дослідження	підвищення рівня ПСА (простат-специфічного антигену)
Порушення загального характеру	брадикардія, тахікардія, посилення астми, вертиго, аномальний ріст волосся

### ***Передозування.***

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

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### **Вагітність**

Травопрост чинить шкідливу фармакологічну дію на вагітних та/або плід/новонароджену дитину. Траватан® не слід застосовувати у період вагітності без очевидної необхідності.

#### **Репродуктивна функція**

Немає даних стосовно впливу препарату Траватан® на репродуктивну функцію людини. Дослідження на тваринах продемонстрували, що травопрост у дозі, що в 250 раз перевищувала максимальну рекомендовану дозу для офтальмологічного застосування, не чинить шкідливого впливу на репродуктивну функцію.

Траватан® не слід застосовувати жінкам дітородного віку або тим, що мають здатність до дітонародження, які не користуються контрацептивними засобами (див. Доклінічні дані щодо безпеки).

#### Годування груддю

Невідомо, чи проникає травопрост з очних крапель у грудне молоко. Дослідження на тваринах показали, що травопрост і його метаболіти здатні проникати у грудне молоко, тому застосовувати Траватан® у період годування груддю не рекомендується.

#### ***Діти.***

Ефективність та безпека застосування Траватану® пацієнтам до 18 років не були встановлені, тому його призначення пацієнтам даної групи не рекомендується до одержання відповідних даних.

#### ***Особливості застосування.***

Траватан® може поступово змінювати колір очей за рахунок збільшення числа меланосом (пігментних гранул) у меланоцитах. Перед початком лікування пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості незворотної зміни кольору очей. Лікування одного ока може призвести до незворотної гетерохромії. Віддалені ефекти та наслідки довготривалого впливу на меланоцити на даний час невідомі. Зміна кольору райдужної оболонки відбувається повільно і може бути непомітною протягом місяців або навіть років. Зміна кольору ока, перш за все, була відмічена у пацієнтів зі змішаним кольором райдужної оболонки, тобто блакитно-карим, сіро-карим, жовто-карим і зелено-карим; однак, це явище спостерігалось також і у пацієнтів із карими очима. Як правило, коричнева пігментація навколо зіниці концентрично розповсюджується до периферії райдужної оболонки ураженого ока, однак вся райдужна оболонка або її частини можуть набути більш інтенсивного коричневого кольору. Після припинення лікування подальшого збільшення коричневого пігменту в райдужній оболонці не спостерігалось.

У контрольованих клінічних дослідженнях повідомлялося про 0,4% пацієнтів, у яких відбулося потемніння шкіри повік та/або періорбітальної ділянки у зв'язку із застосуванням препарату Траватан®.

Траватан® може поступово змінювати структуру вій ока (очей), в яке застосовується; при проведенні клінічних досліджень такі зміни спостерігалися приблизно у половини пацієнтів та включали в себе збільшення довжини, товщини, пігментації та/або кількості вій. Механізм зміни структури вій та віддалені наслідки цієї дії на даний час невідомі.

Як було продемонстровано у дослідженнях, що здійснювалися на мавпах, Траватан® спричиняє незначне розширення очної щілини. Однак, даний ефект не спостерігався при проведенні клінічних досліджень та розглядається як видоспецифічний.

Немає досвіду застосування препарату Траватан® при запальних захворюваннях ока, при неоваскулярній глаукомі, закритокутовій глаукомі, вузькокутовій або вродженій глаукомі, і є лише обмежений досвід застосування при захворюваннях очей, спричинених порушеннями функцій щитовидної залози, при відкритокутовій глаукомі у пацієнтів з псевдофакією, при пігментній або псевдоексфолиативній глаукомі.

Під час лікування аналогами простагландинів F<sub>2α</sub> повідомлялось про виникнення набряку макули.

Рекомендується з обережністю призначати Траватан® хворим з афакією, псевдофакією та з розривом задньої капсули кришталика або передньокамерними лінзами або для лікування пацієнтів з відомими факторами ризику розвитку цистоїдного макулярного набряку.

Слід уникати контакту препарату Траватан® зі шкірою, оскільки в дослідженнях на кролях була продемонстрована трансдермальна абсорбція травопросту.

Траватан® містить пропіленгліколь, який може викликати подразнення шкіри.

Траватан® містить олію рицинову поліетоксильовану гідрогенізовану, яка може призвести до виникнення шкірних реакцій.

Траватан® слід з обережністю призначати пацієнтам з активними проявами інфекції ока, а також з відомими факторами ризику розвитку іриту/увейту.

Простагландини та їх аналоги є біологічно активними речовинами, які можуть абсорбуватися через шкіру. Тому вагітні жінки або жінки, які мають намір завагітніти, повинні дотримуватись відповідних застережних заходів, щоб запобігти прямому впливу вмісту флакона. При випадковому потрапленні істотної кількості вмісту флакона, необхідно негайно ретельно очистити уражену ділянку.

При застосуванні аналогів простагландинів спостерігались зміни з боку періорбітальної ділянки та шкіри повік, включаючи поглиблення борозни повік. Пацієнти повинні бути проінформовані про необхідність знімати контактні лінзи, перш ніж закапувати Траватан®, і про те, що необхідно зачекати 15 хвилин після закапування та лише тоді застосовувати контактні лінзи.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Як і при застосуванні будь-яких очних крапель, тимчасове затуманення зору або інші візуальні розлади можуть вплинути на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Якщо затуманення зору виникає одразу після закапування, пацієнт повинен зачекати, поки зір не проясниться, перед тим як керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводились, однак клінічно істотних взаємодій з іншими лікарськими засобами не очікується.

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

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Травопрост, аналог F<sub>2</sub> простагландину, є його повним селективним агоністом, що має високий ступінь спорідненості з FP-рецепторами простагландину, він знижує внутрішньоочний тиск, збільшуючи відтік внутрішньоочної рідини по трабекулярній сітці та увеосклеральним шляхом. Зниження внутрішньоочного тиску у людини розпочинається приблизно через 2 години після застосування препарату, а максимальний ефект досягається через 12 годин. Значне зниження внутрішньоочного тиску при застосуванні одноразової дози може зберігатися протягом більш ніж 24 годин.

Клінічні дослідження із застосуванням Траватану® (з поліквადом як консервантом) у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною іпертензією, які застосовували препарат 1 раз на добу ввечері, продемонстрували зниження внутрішньоочного тиску на 8-9 мм рт.ст. (приблизно 33 %) від початкового показника 24-26 мм рт. ст. Дані щодо застосування Траватану® в комбінації з тимололом 0,5 % і обмежені дані щодо застосування у комбінації з бримонідом 0,2 % були отримані при проведенні клінічних досліджень, які продемонстрували додаткову дію Траватану® при його застосуванні з цими антиглаукомними препаратами. Клінічних даних стосовно його супутнього застосування з іншими офтальмологічними гіпотензивними лікарськими засобами немає.

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

Траватан® з консервантом поліквадом призводив до виникнення мінімально токсичного впливу на поверхню ока на культурах клітин рогівки людини та після місцевого очного застосування у кролів порівняно з очними краплями, що мають бензалконію хлорид як консервант.

#### Доклінічні дані щодо безпеки

У ході досліджень офтальмологічної токсичності на мавпах введення травопросту в дозі 0,45 мкг 2 рази на добу спричиняло збільшення очної щільності. Місцеве застосування травопросту в праве око мавп у концентраціях до 0,012 % 2 рази на добу протягом 1 року не призвело до виникнення системної токсичності.

Дослідження токсичного впливу на репродуктивну функцію були проведені на щурах, мишах і кролях при системному способі введення. Результати

стосуються активності агоністу FP-рецепторів у матці, пов'язаної із ранньою смертністю ембріона, втратою плода після імплантації, токсичністю для плода. У вагітних щурів системне введення травопросту в дозах, що у 200 разів перевищували терапевтичну дозу, у період органогенезу спричинило збільшення числа вад розвитку. Низькі рівні радіоактивності вимірювалися в амніотичній рідині і тканинах плода вагітних самок щурів, яким вводили 3H-травопрост. У ході досліджень репродуктивної функції та розвитку плода виявлено збільшення ризику втрати плода з високим відсотком випадків у самок щурів та мишей (180 пг/мл і 30 пг/мл у плазмі крові відповідно) при дозах, що у 1,2-6 разів перевищували терапевтичну (до 25 пг/мл).

#### *Фармакокінетика.*

Травопрост належить до ефірних проліків. Він абсорбується через рогівку, де ізопропіловий ефір гідролізується до активної вільної кислоти. Дослідження на кролях показали, що пікові концентрації 20 нг/мл вільної кислоти у внутрішньоочній рідині досягаються через 1-2 години після місцевого введення Траватану®. Концентрації лікарської речовини у внутрішньоочній рідині знижуються з періодом напіввиведення приблизно до 1,5 години. Після закапування Траватану® в око здоровим добровольцям виявлено низький системний вплив активної вільної кислоти. Через 10-30 хвилин після введення дози спостерігалися пікові концентрації вільної активної кислоти у плазмі крові на рівні 25 пг/мл або менше. Таким чином, рівні речовини у плазмі крові швидко знижуються протягом 1 години після введення до рівня, нижчого за межу кількісного визначення 10 пг/мл. Через низькі концентрації у плазмі крові і швидке виведення після місцевого застосування період напіввиведення вільної активної кислоти у людини не визначався. Метаболізм є основним шляхом виведення як травопросту, так і активної вільної кислоти. Шляхи системного метаболізму паралельні шляхам метаболізму ендогенного простагландину F<sub>2α</sub>, які характеризуються відновленням подвійного зв'язку 13-14, окисленням 15-гідроксильної групи і α-окиснювальним розщепленням верхнього бічного ланцюга.

Вільна кислота травопросту та його метаболіти головним чином виводяться нирками. Дія Траватану® досліджувалась у пацієнтів із порушеннями функції печінки (від слабких до серйозних), а також у пацієнтів із порушеннями функції нирок (від слабких до серйозних) (кліренс креатиніну нижчий за 14 мл /хв). Коригувати дозу таким пацієнтам немає необхідності.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий розчин від безбарвного до слабко-жовтого.

**Термін придатності.** 2 роки.

Термін зберігання після першого відкриття флакона – 4 тижні.

#### **Умови зберігання.**

Спеціальні умови зберігання препарату не передбачені.

#### **Упаковка.**

По 2,5 мл у овальному флаконі-крапельниці із поліпропілену або поліетилену низької щільності з кришечкою із поліпропілену. Кожен флакон запакований у проміжну упаковку і вкладений у картонну коробку, яка містить 1 або 3 флакони. Не всі види упаковок можуть бути представлені на ринку.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Алкон-Куврьор/Alcon-Couvreur.

**Місцезнаходження.**

Рійксвег 14, В-2870 Пуурс, Бельгія/Rijksweg 14, В-2870 Puurs, Belgium.