

1. IME ZDRAVILA

Bondulc 40 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 40 mikrogramov travoprosta.
Povprečna količina zdravilne učinkovine/kapljico: 0,97-1,4 µg

Pomožne snovi z znanim učinkom:
benzalkonijev klorid 150 µg/ml, makrogolglicerol hidroksistearat 40 5 mg/ml (glejte poglavje 4.4.).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

bistra, brezbarvna raztopina
pH: 5.5-7.0
osmomolarnost: 266-294 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje zvišanega očesnega tlaka pri bolnikih z očesno hipertenzijo ali glavkomom z odprtim zakotjem (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporaba pri odraslih, vključno s starejšo populacijo

Odmerek je ena kapljica zdravila Bondulc v veznično vrečko prizadetega očesa (oči) enkrat na dan. Optimalen učinek dosežemo, če zdravilo uporabljamo zvečer.

Priporočamo, da bolnik po uporabi zdravila zapre nazolakrimalni kanal ali pa nežno pripre veko. Tako lahko zmanjša sistemsko absorpcijo in sistemske neželene učinke okularno uporabljenih zdravil.

Če bolnik sočasno uporablja več topikalnih očesnih zdravil, naj jih uporabi z razmikom najmanj 5 minut (glejte poglavje 4.5).

Če si bolnik pozabi vkapati posamezen odmerek zdravila, naj zdravljenje nadaljuje z naslednjim rednim odmerkom. Odmerek ne sme biti večji od ene kapljice v prizadeto oko (oči) na dan.

Pri prehodu z drugega očesnega zdravila proti glavkomu na zdravilo Bundulc naj bolnik preneha jemati prvo zdravilo in začne uporabljati Bundulc naslednji dan.

Pediatrična populacija

Učinkovitosti in varnosti travoprosta pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani, zato pri njih ne priporočamo uporabe zdravila, dokler ne bodo na voljo dodatni podatki.

Jetrna ali ledvična okvara

Travoprost so raziskovali pri bolnikih z blago do hudo jetrno okvaro in pri tistih z blago do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina nižji od 14 ml/min). Prilagoditev odmerka pri teh bolnikih ni potrebna.

Način uporabe

Za okularno uporabo.

Bolnik naj odstrani zaščitni omot tik pred prvo uporabo. Da prepreči kontaminacijo vrha kapalnega vsebnika in raztopine, mora paziti, da se pri vkapanju zdravila s kapalnim delom vsebnika ne dotakne vek, kože v bližini ali drugih površin.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Travoprost lahko postopoma spremeni barvo oči, saj poveča število melanosomov (pigmentnih zrn) v melanocitih. Pred začetkom zdravljenja morate bolnika opozoriti na možnost trajne spremembe barve oči. Zdravljenje le enega očesa lahko povzroči trajno heterokromijo. Dolgoročni učinki zdravila na melanocite in njihove morebitne posledice še niso znani. Sprememba barve šarenice nastopi počasi in morda ne bo opazna še več mesecev ali let. Spremembo barve oči so ugotavljali predvsem pri bolnikih z večbarvno šarenico, npr. modro-rjavo, sivo-rjavo, rumeno-rjavo in zeleno-rjavo, opazali pa so jo tudi pri bolnikih z rjavimi očmi. Običajno se rjava barva okoli zenice v prizadetem očesu koncentrično razširi proti periferiji, vendar lahko postane šarenica v celoti ali delno bolj rjava. Po prekinitvi zdravljenja niso opazali nadaljnje povečevanja količine rjavega pigmenta v šarenici.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih so pri 0,4% bolnikov poročali o potemnitvi kože okoli očesa, potemnitvi kože vek ali obojega ob uporabi travoprosta.

Travoprost lahko postopoma spremeni trepalnice zdravljenega očesa (oči). Pri približno polovici bolnikov v kliničnih preskušanjih so ugotavljali naslednje spremembe: podaljšanje, odebelitev, potemnitev in/ali povečanje števila trepalnic. Mehanizem nastanka teh sprememb trepalnic in njihove dolgoročne posledice še niso znani.

Študije na opicah so pokazale, da travoprost povzroči blago povečanje palpebralne fisure, vendar tega učinka niso opazili v kliničnih preskušanjih pri človeku in menijo, da je specifičen za živalsko vrsto.

Ni izkušenj z uporabo travoprosta pri vnetnih očesnih boleznih niti pri neovaskularnem glavkomu, glavkomu z zaprtim zakotjem, glavkomu z ozkim zakotjem, ali pri kongenitalnem glavkomu. Izkušnje z uporabo tega zdravila pri prizadetosti oči zaradi bolezni ščitnice, glavkoma z odprtim zakotjem pri psevdofakičnih bolnikih ter pri pigmentnem ali psevdoeksfoliativnem glavkomu pa so omejene.

Priporočamo previdnost pri uporabi travoprosta pri afakičnih bolnikih, psevdofakičnih bolnikih z raztrgano posteriorno lečno kapsulo ali z lečo v sprednjem prekatu ali pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem.

Bolnik se mora izogibati stiku kože s travoprostom, saj so pri kuncih dokazali, da se travoprost absorbira transdermalno.

Opisano je, da lahko benzalkonijev klorid, ki je pogosto uporabljen konzervans v oftalmičnih zdravilih, povzroči točkasto keratopatijo in/ali toksično ulcerativno keratopatijo. Ker zdravilo Bondulc vsebuje benzalkonijev klorid, je med pogosto ali dolgotrajno uporabo tega zdravila potreben natančen nadzor.

Pri bolnikih z znanimi predispozicijskimi dejavniki tveganja za nastanek iritisa ali uveitisa morate travoprost uporabljati previdno.

Prostaglandini in prostaglandinom podobne snovi so biološko aktivne snovi, ki se lahko absorbirajo skozi kožo. Nosečnice ali ženske, ki skušajo zanositi, morajo uporabljati ustrezne previdnostne ukrepe, da preprečijo neposreden stik z vsebino vsebnika. V malo verjetnem primeru stika z večjim delom vsebine vsebnika je treba nemudoma temeljito očistiti izpostavljeni predel.

Zdravilo Bondulc vsebuje benzalkonijev klorid, ki lahko povzroči draženje in za katerega je znano, da povzroči razbarvanje mehkih kontaktnih leč. Stiku zdravila z mehкими kontaktnimi lečami se je treba izogniti.

Bolnikom svetujte, naj kontaktne leče odstranijo pred uporabo zdravila Bondulc in po uporabi počakajo še 15 minut, preden si jih spet vstavijo.

Zdravilo Bondulc vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat, ki lahko povzroči kožne reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Travoprosta ne smejo uporabljati ženske v rodni dobi, ki bi lahko zanosile, če ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Travoprost ima škodljive farmakološke učinke na nosečnost in/ali plod oziroma novorojenega otroka. Travoprosta ne smete uporabljati pri nosečnicah, če to ni nujno.

Dojenje

Ni znano, ali se travoprost iz kapljic za oko izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se travoprost in njegovi presnovki izločajo v mleko samic. Uporaba travoprosta pri doječih materah ni priporočljiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Kot pri vseh kapljicah za oko lahko začasno zamegljen vid ali druge motnje vida vplivajo na sposobnost bolnika za vožnjo ali upravljanje s stroji. Če ima po vkapanju kapljic bolnik zamegljen vid, mora počakati, da se mu vid zbistri, preden sme voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah, ki so zajele več kot 4400 bolnikov, so travoprost uporabljali enkrat na dan kot samostojno zdravljenje ali kot dodatek 0,5 % timololu. V nobeni klinični študiji niso opazili resnih očesnih ali sistemskih neželenih učinkov, povezanih z zdravilom. Najpogosteje opisan z zdravljenjem povezan neželen učinek med uporabo zdravila Travoprost v monoterapiji je bila očesna hiperemija (22 %); ta je obsegala hiperemijo očesa, veznice ali beločnice. Pri 83,6 % bolnikov, ki se jim je pojavila hiperemija, je bila ta blaga. Skoraj nobeden od bolnikov, ki se jim je pojavila hiperemija, zaradi nje ni prekinil zdravljenja (98 % bolnikov ni prekinilo zdravljenja). V kliničnih študijah III. faze, ki so trajale od 6 do 12 mesecev, se je hiperemija sčasoma zmanjšala. V 5-letni dolgotrajni klinični študiji, ki je bila opravljena po odobritvi zdravila in je zajela 502 bolnika, so travoprost uporabljali enkrat na dan. V tej klinični študiji niso opazili nobenih resnih očesnih ali sistemskih neželenih učinkov, povezanih z travoprostom. Najpogosteje opisan z zdravljenjem povezan neželen učinek med uporabo travoprosta je bila hiperpigmentacija šarenice (29,5 %) (glejte poglavje 4.4). Opisana incidenca očesne hiperemije, ocenjene kot povezane z uporabo travoprosta, je bila 10 %; zaradi tega neželenega učinka sta sodelovanje v študiji prekinila 2 % bolnikov, ki se jim je pojavila hiperemija.

Naslednji neželeni učinki so bili ugotovljeni v povezavi s terapijo (monoterapija s travoprostom) in so razvrščeni v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razvrstitev po organskih sistemih	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	herpes simpleks, herpetični keratitis
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost, preobčutljivost na zdravila, sezonske alergije
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
	občasni	dizgevizija, omotica, izpad vidnega polja
Očesne bolezni	zelo pogosti	očesna hiperemija, hiperpigmentacija šarenice

	pogosti	pikčasti keratinitis, vnetje v sprednjem očesnem prekatu, očesna bolečina, fotofobija, izcedek iz očesa, neprijeten občutek v očesu, zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, suho oko, očesni pruritus, povečano solzenje, eritem vek, edem vek, rast trepalnic, potemnitev trepalnic
	občasni	erozija roženice, uveitis, keratitis, vnetje očesa, fotopsija, blefaritis, konjuktivni edem, odsev v obliki kolobarjev (halo), konjuktivitis, veznični folikli, hipoestezija očesa, meibomianitis, ektropij, pigmentacija v sprednjem očesnem prekatu, midriaza, katarakta, kraste na robu vek, astenopija
Srčne bolezni	občasni	neredno bitje srca, palpitacije, zmanjšana srčna frekvenca
Žilne bolezni	občasni	znižan krvni tlak, povišan krvni tlak, hipotenzija, hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	dispneja, astma, bolezni dihal, orofaringealne bolečine, kašelj, disfonija, otekanje nosne sluznice, draženje žrela
Bolezni prebavil	občasni	ponovitev peptičnega ulkusa, prebavne motnje, zaprtje
Bolezni kože in podkožja	pogosti	hiperpigmentacija kože (okrog očesa)
	občasni	alergijski dermatitis, periorbitalni edem, kontaktni dermatitis, eritem, izpuščaj, sprememba barve dlak, nenormalna struktura dlak, hipertrichoza, madaroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišično-skeletne bolečine
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni	astenija, splošno slabo počutje

Med neželenimi učinki, ugotovljenimi po začetku trženja zdravila, ki predhodno niso bili opisani v kliničnih preskušanjih travanoprosta v monoterapiji so:

Okularno: makularni edem (glejte poglavje 4.4), udrtost očesa

Sistemske: bradikardija, tahikardija, poslabšanje astme, vrtoglavica, tinitus, zvišana koncentracija PSA, nenormalna rast dlak.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Verjetnost, da bi prišlo pri topikalni uporabi zdravila do prevelikega odmerjanja oziroma da bo le-ta povezana s toksičnostjo zdravila, je majhna. Topikalno uporabljen, prevelik odmerek travoprosta si lahko bolnik izpere iz očesa (oči) z mlačno vodo. Zdravljenje v primeru suma na peroralno zaužitje zdravila je simptomatsko in podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni - zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice - analogi prostaglandina.

Oznaka ATC: S01E E04

Mehanizem delovanja

Travoprost, analog prostaglandina F_{2α}, je popolni agonist, ki je močno selektiven in ima veliko afiniteto za prostaglandinski receptor FP. Očesni tlak zniža tako, da poveča iztekanje prekatne vodke skozi trabekularno omrežje in po uveoskleralnih poteh. Znižanje očesnega tlaka pri človeku nastopi približno 2 uri po uporabi zdravila, največji učinek pa je dosežen po 12 urah. Znatno znižanje očesnega tlaka se lahko ohranja dlje kot 24 ur, že po uporabi enega samega odmerka.

Podatki o adjuvantni uporabi travoprosta z 0,5% timololom in omejeni podatki o uporabi z 0,2% brimonidinom so bili zbrani v kliničnih preskušanjih, ki so pokazala aditivno delovanje travoprosta s temi zdravili proti glavkomu. Kliničnih podatkov o adjuvantni uporabi travoprosta z drugimi očesnimi hipotenzivi ni.

Sekundarna farmakologija

Po 7-ih dneh topikalne uporabe na očesu, je travoprost bistveno povečal pretok krvi do glave vidnega živca pri kuncih (1,4 mikrograme, enkrat na dan).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Travoprost je estrsko predzdravilo. Absorbira se skozi roženico, kjer se izopropilni ester hidrolizira do aktivne proste kisline. Študije na kuncih so pokazale največjo koncentracijo proste kisline v prekatni vodki 20 ng/g eno do dve uri po topikalni uporabi travoprosta. Koncentracija zdravila v prekatni vodki se je zmanjševala z razpolovno dobo približno 1,5 ur.

Porazdelitev

Po topikalni okularni uporabi travoprosta pri zdravih prostovoljcih so ugotovili majhno sistemsko izpostavljenost aktivni prosti kislini. Od 10 do 30 minut po odmerku je bila najvišja plazemska koncentracija aktivne proste kisline 25 pg/ml ali manj. Potem je plazemska koncentracija hitro padla pod mejo kvantifikacije 10 pg/ml, še preden je potekla 1 ura po uporabi zdravila. Zaradi nizke plazemske koncentracije in hitrega izločanja zdravila po topikalnem odmerjanju ni bilo mogoče določiti razpolovne dobe izločanja aktivne proste kisline pri človeku.

Biotransformacija

Glavna pot izločanja tako travoprosta kot aktivne proste kisline je presnova. Sistemske presnovne poti so podobne tistim za endogeni prostaglandin F_{2α}, za katerega so značilni redukcija dvojne vezi 13-14, oksidacija 15-hidroksila in β-oksidativni razcep zgornje stranske verige.

Izločanje

Prosta kislina travoprosta in njegovi presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. Travoprost so raziskovali pri bolnikih z blago do hudo jetrno okvaro in pri bolnikih z blago do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina nižji od 14 ml/min). Prilagoditev odmerka pri teh bolnikih ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije očesne toksičnosti zdravila pri opicah so pokazale, da dajanje travoprosta v odmerku 0,45 μg dvakrat na dan pogosteje povzroči nastanek palpebralne fisure. Topikalna okularna uporaba travoprosta na desnem očesu pri opicah, v koncentracijah do 0,012% dvakrat na dan, v času enega leta, ni povzročila nikakršnih sistemskih toksičnih učinkov.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so opravili s sistemsko uporabo zdravila na podganah, miših in kuncih. Izsledki se nanašajo na agonistično delovanje na receptorje FP v maternici, z zgodnjo smrtjo embrijev, postimplantacijsko izgubo in fetotoksičnostjo zdravila. Na brejih podganah je sistemska uporaba travoprosta v odmerkih, večjih od 200-kratnika kliničnega odmerka, v času organogeneze povzročila povečano incidenco malformacij ploda.

Pri brejih podganah, ki so prejele s ³H označen travoprost, so izmerili nizko stopnjo radioaktivnosti v amnijski tekočini in tkivih ploda. Raziskave reprodukcije in razvoja so pokazale močan učinek zdravila na izgubo plodov - pri podganah in miših so ugotavljali veliko pogostnost (180 pg/ml plazme pri podganah in 30 pg/ml plazme pri miših) pri izpostavljenosti zdravilu, ki je bila 1,2 do 6-krat večja od klinične izpostavljenosti (do 25

pg/ml).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
makrogolglicerol hidroksistearat 40
trometamol
dinatrijev edetat
borova kislina (E284)
manitol (E421)
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

Specifične raziskave medsebojnega delovanja zdravil *in vitro* so bile opravljene s travoprostom in zdravili, ki vsebujejo tiomersal. Niso opažali nobenih znakov obarjanja.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zavržite 4 tedne po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred odprtjem shranjujte vsebnik v zaščitnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po odprtju zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml kapalni vsebnik iz prosojnega polipropilena (PP) s prozornim kapalnim delom iz polietilena nizke gostote (LDPE) in navojnim pokrovom iz belega polietilena visoke gostote (HDPE), v zaščitnem omotu iz polietilen tereftalata/aluminija/polietilena (PET/Alu/PE). Vsak kapalni vsebnik vsebuje 2,5 ml raztopine.

Pakiranja:

Škatle z 1 ali 3 kapalnimi vsebniki.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjordur
Islandija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02005/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05.03.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.09.2014