

sp.zn. sukls91670/2019

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Fredomat 40 mikrogramů/ml oční kapky, roztok

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jeden ml roztoku obsahuje travoprostum 40 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg glyceromakrogol-2000-hydroxystearátu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Oční kapky, roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

pH: 6,3-7,3

Osmolalita: 265-320 mosmol/kg

### **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**

*Dávkování*

Používání u dospělých, včetně starší populace

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

Po podání se doporučuje nazolakrimální okluze nebo mírné zavření víčka. To může snížit systémovou absorpci léčivého přípravku podávaného do oka a potlačit systémové nežádoucí účinky.

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

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

Pokud mají oční kapky s travoprostem nahradit jiné oční antiglaukomatikum, je třeba přerušit podávání tohoto přípravku a následující den začít používat přípravek s travoprostem.

#### Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin

Účinky travoprostu byly studovány u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pouze 14 ml/min.). U těchto pacientů není nutné upravovat dávky.

#### Pediatrická populace

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

#### Způsob podání

##### Oční podání

U pacientů, kteří nosí kontaktní čočky, viz bod 4.4.

Po sejmutí uzávěru musí pacient těsně před prvním použitím odstranit uvolněný kroužek garantující neporušenost obalu. 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**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

##### Změna barvy očí

Travoprost může postupně měnit barvu oka tím, že zvyšuje počet melanozomů (pigmentových zrněk) v melanocytech. Před zahájením léčby musí být pacienti informováni o možnosti trvalé změny barvy oka. Jednostranná léčba pak může vést k trvalé heterochromii. 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 hnědýma očima. Hnědá pigmentace kolem zornice se typicky šíří koncentricky směrem k obvodu postiženého oka, ale celá duhovka nebo její části mohou zhnědnout ještě více. Po ukončení léčby nebyl pozorován žádný další nárůst pigmentace duhovky.

## Periorbitální změny a změny očních víček

Ve spojení s podáváním travoprostu bylo v kontrolovaných klinických studiích u 0.4% pacientů hlášeno periorbitální ztmavnutí a/nebo ztmavnutí kůže očních víček. U analogů prostaglandinu byly rovněž pozorovány periorbitální změny a změny očních víček zahrnující prohloubený záhyb očního víčka.

Travoprost 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 travoprost vyvolává mírné zvětšení oční štěrbin. Při klinických zkouškách však tento účinek nebyl pozorován a předpokládá se, že je druhově specifický.

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

### Afakičtí pacienti

Během léčby prostaglandinovými F2A analogy byl hlášen výskyt makulárního edému. Opatrnost při používání travoprostu je doporučována u afakických pacientů, pseudoafakických pacientů s natrženým zadním pouzdrem čočky nebo předními komorovými čočkami nebo u pacientů, u nichž jsou známy rizikové faktory pro vznik cystoidního makulárního edému.

### Iritida / uveitida

U pacientů s rizikovými faktory známou predispozicí pro iritidu / uveitidu má být travoprost používán s opatrností.

### Kontakt s kůží

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

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.

### Kontaktní čočky

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

Pomocné látky:

Přípravek Fredomat obsahuje glyceromakrogol-2000-hydroxystearát, který může způsobit kožní reakci.

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

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

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

##### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Přípravek Fredomat se nesmí používat u žen ve fertilním věku, které mohou potencionálně otěhotnět, pokud nepoužívají odpovídající antikoncepci (viz bod 5.3).

##### Těhotenství

Travoprost má škodlivé farmakologické účinky na těhotenství a/nebo plod/novorozence. Přípravek Fredomat nemá 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 Fredomat u kojících žen nedoporučuje.

##### Fertilita

Údaje o účinku travoprostu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky travoprostu na fertilitu při dávkách 250krát vyšších než maximální doporučená oční dávka u člověka.

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

Travoprost nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Stejně jako u jiných očních kapek může rozmazané vidění nebo jiné vizuální poruchy dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud je po aplikaci vidění rozmazané, musí pacient před řízením nebo obsluhou strojů počkat, dokud se vidění nevyjasní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích s travoprostem oční kapky, nejčastějšími nežádoucími účinky byly hyperemie a hyperpigmentace duhovky vyskytující se přibližně u 20% a resp. 6% pacientů.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly rozříděny do skupin podle následujících pravidel: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1$

000) nebo velmi vzácné (<1/10 000) nebo není známo (nelze z dostupných zdrojů určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky byly získány z klinických studií a zkušeností po uvedení travoprostu ve formě očních kapek na trh.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Preferované termíny</b>
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita, sezónní alergie
Psychiatrické poruchy	Není známo	Deprese, úzkost, insomnie
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolesti hlavy
	Vzácné	Závrať, defekty zorného pole, dysgeuzie
Poruchy oka	Velmi časté	Oční hyperemie
	Časté	Hyperpigmentace duhovky, bolest oka, oční diskomfort, suché oko, svědění oka, podráždění oka
	Méně časté	Eroze rohovky, uveitida, iritida, zánět přední komory, keratitida, keratitis punctata, fotofobie, výtok z oka, blefaritida, erytém očního víčka, periorbitální edém, svědění očního víčka, snížení zrakové ostrosti, rozmazané vidění, zvýšené slzení, konjunktivitida, ektropium, katarakta, tvorba krust na okraji víčka, růst očních řas
	Vzácné	Iridocyklitida, herpes simplex oka, zánět oka, fotopsie, ekzém očních víček, edém spojivky, vnímání barevných kruhů (aureol) okolo světla, spojivkové folikuly, hypestezie oka, trichiáza, meibomitida, pigmentace přední komory, mydriáza, astenopie, hyperpigmentace očních řas, zhoustnutí očních řas
	Není známo	Makulární edém, prohloubený záhyb očního víčka
Porucha ucha a labyrintu	Není známo	Vertigo, tinitus

Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
	Vzácné	Nepravidelná srdeční frekvence, snížení srdeční frekvence
	Není známo	Bolest na hrudi, bradykardie, tachykardie, arytmie
Cévní poruchy	Vzácné	Snížený diastolický krevní tlak, zvýšený systolický krevní tlak, hypotenze, hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Kašel, ucpaný nos, podráždění krku
	Vzácné	dyspnoe, astma, poruchy dýchání, orofaryngeální bolest, dysfonie, alergická rinitida, sucho v nose
	Není známo	Zhoršující se astma, epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Vzácné	Reaktivace peptického vředu, zažívací potíže, zácpa, sucho v ústech
	Není známo	Průjem, bolesti břicha, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Hyperpigmentace kůže (periokulární), změna barvy kůže, abnormální struktura vlasů, hypertrichóza
	Vzácné	Alergická dermatitida, kontaktní dermatitida, erytém, vyrážka, změny barvy vlasů, madaróza
	Není známo	Pruritus, abnormální růst vlasů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné	Bolest svalů a kostí, artralgie
Poruchy ledvin a močového ústrojí	Není známo	Dysurie, močová inkontinence

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vzácné	Astenie
Vyšetření	Není známo	Zvýšená hladina prostatického specifického antigenu

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

### 4.9 Předávkování

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, antiglaukomatika a miotika, analogy prostaglandinů.

ATC kód: S01EE04

#### Mechanismus účinku

Travoprost, analog prostaglandinu F2 $\alpha$ , 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.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

V klinické studii u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, kteří byli léčeni travoprostem ve formě očních kapek (s konzervační látkou polykvadium-chlorid), podávaným jednou denně večer, prokázáno snížení nitroočního tlaku o 8-9 mmHg (přibližně 33%), oproti výchozí hodnotě 24-26 mmHg. V průběhu klinických studií byla shromážděna data o kombinovaném podávání travoprostu společně s 0,5% timololem a částečná data o podávání s 0,2% brimonidinem která prokázala aditivní účinek travoprostu 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 v oblasti hlavového optického nervu u králíků v sedmi dnech po lokálním očním podání (1,4 mikrogramu, jednou denně).

Travoprost s konzervační látkou polykvadium-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 proléčivo. Absorbuje se rohovkou, 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 travoprostu do oka zdravým dobrovolníkům byla prokázána nízká systémová expozice aktivní volné kyselině. 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<sub>2α</sub>, které jsou charakterizovány redukcí dvojně vazby v místě 13-14, oxidací 15-hydroxylylu a β-oxidativním štěpením horního bočního řetězce.

### Eliminace

Volná kyselina travoprostu a její metabolity se vylučují převážně ledvinami. Studie s travoprostem probíhaly i u pacientů trpících lehkou až těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce 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 fisur. 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 potkanech, myších a králících systémovým podáním. Nález souvisí s agonistickou aktivitou FP-receptoru v děloze s časnou embryoletalitou, postimplantační ztrátou, fetotoxicitou. U březích potkaních samic vyvolávalo systémové podání travoprostu v dávkách více než 200krát převyšujících klinickou dávku v průběhu organogeneze zvýšený výskyt malformací. V amniotické kapalině a tkáních plodu březích potkaních samic, jimž byl podán 3H-travoprost, byly naměřeny nízké hladiny radioaktivity. Reprodukční studie a studie vývoje prokázaly silný účinek na ztrátu plodu s vysokým podílem, nalezeným u potkanů a myši (180 pg/ml, resp. 30 pg/ml v plazmě), při expozičních přesahujících klinickou expozici 1,2 až 6krát (až do 25 pg/ml).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kyselina boritá (E284)

Chlorid sodný

Mannitol (E421)

Glyceromakrogol-2000-hydroxystearát

Polykvadium-chlorid Propylenglykol (E1520)

Hydroxid sodný (E524) a / nebo kyselina chlorovodíková (E507) (k úpravě pH)

Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Zlikvidujte 4 týdny po prvním otevření.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Průhledné LDPE lahvičky s průhlednou LDPE kapací vložkou a světle modrým HDPE šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu.

Velikost balení:

1 x 2,5 ml

3 x 2,5 ml

6 x 2,5 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Německo

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

64/404/15-C

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

Datum první registrace: 2. 9. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 8. 2020

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

8. 7. 2021