

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бондулс 40 микрограма/ml капки за очи, разтвор
Bondulc 40 micrograms/ml eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от разтвора съдържа 40 микрограма травопрост (travoprost).
Средно количество активно вещество/ капка: 0,97 – 1,4 µg

Помощни вещества с известно действие: бензалкониев хлорид 150 micrograms/ml, макрогол глицерол хидроксистеарат 40 5 mg/ml (вижте точка 4.4.).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Прозрачен, безцветен разтвор.
pH: 5,5 - 7,0
Осмоалалитет: 266 – 294 mOsm/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Намаляване на повишеното вътреочно налягане при пациенти с очна хипертензия или откритоъгълна глаукома (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употреба при възрастни, включително популацията в старческа възраст

Дозата е една капка Бондулс в конюнктивалния сак на засегнатото око(очи) веднъж дневно.
Оптимален ефект се получава, ако дозата се приложи вечер.

Препоръчва се притискане на назолакрималния канал или внимателно затваряне на клепача след приложение. Това може да намали системната абсорбция на прилаганите в окото лекарствени продукти и като резултат се намаляват системните нежелани лекарствени реакции.

При използване на повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение е необходим интервал от поне 5 минути помежду им (вж. точка 4.5).

Ако една доза бъде пропусната, лечението трябва да се продължи със следващата планирана доза. Дневната доза не трябва да превишава една капка в засегнатото око(очи).

При замяна на друг използван офталмологичен антиглаукомен лекарствен продукт с Бондулс, другият лекарствен продукт трябва да се спре и едва на следващия ден да се започне новото лечение с травопрост.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 2014/2185
Разрешение № 11-2606/7-06-2014
Одобрение №



Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на травопрост при пациенти под 18 години не е установена и неговата употреба не се препоръчва при тези пациенти, докато не са налични други данни.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Травопрост е изследван при пациенти с умерени до тежки чернодробни увреждания и при пациенти с умерени до тежки бъбречни увреждания (креатининов клирънс по-нисък от 14 ml/min). Не е необходимо адаптиране на дозата при тези пациенти.

Начин на приложение

За очно приложение

Пациентът трябва да отстрани защитната обвивка около капачката, непосредствено преди първоначалната употреба. Трябва да се внимава да не се докосват клепачите, заобикалящата ги област или други повърхности с върха на апликатора-капкомер, за да се избегне евентуално замърсяване на апликатора-капкомер и разтвора.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Възможно е травопрост постепенно да промени цвета на окото, чрез увеличаване броя на меланозомите (пигментни гранули) в меланоцитите. Още преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за вероятността от настъпване на трайни промени в цвета на очите. Едностранното лечение може да доведе до постоянна хетерохромия. Досега не са известни дълготрайни въздействия върху меланоцитите и някакви последствия от това. Промяната в цвета на ириса се проявява бавно и може да бъде незабележима с месеци, дори с години. Промяната в цвета на окото(очите) е наблюдавана основно при пациенти, при които ирисът е съставен от смесени цветове, напр. синьо-кафяво, сиво-кафяво, жълто-кафяво и зелено-кафяво; тази промяна обаче е наблюдавана и при пациенти с кафяви очи. Обикновено, кафявата пигментация около зеницата се разпространява концентрично към периферията на увреденото око, но целият ирис или отделни части от него могат да станат по-наситено кафяви. След прекратяване на лечението, не се наблюдава по-нататъшно нарастване на кафявата пигментация на ириса.

При контролирани клинични проучвания, при 0,4 % от пациентите са докладвани потъмнявания на кожата - периорбитални и/или на кожата на клепача, свързани с употребата на травопрост.

Травопрост може постепенно да промени миглите на третираното око(очи); такива промени са наблюдавани при около половината от пациентите, участвали в клиничните проучвания и включват следното: увеличаване на дължината, дебелината, пигментацията, и/или броя на миглите. Механизмът на промяна на миглите и евентуални дълготрайни последствия не са известни досега.

При проучвания с маймуни е наблюдавано, че травопрост причинява слабо разширяване на клепачната цепка. Този ефект обаче не е наблюдаван по време на клиничните проучвания и поради това се допуска, че е специфичен за вида.

Няма натрупан опит за травопрост при възпалителни състояния на окото; нито при неоваскуларна, закритоъгълна, тясноъгълна или конгенитална глаукома. Има само ограничени наблюдения при



заболяване на окото, свързано с тироидната жлеза, при откритоъгълна глаукома на пациенти с псевдоафакия и при пигментна или псевдоексфолиативна глаукома.

Препоръчва се травопрост да се прилага с внимание при пациенти с афакия, псевдоафакийни пациенти с разкъсана задна лещна капсула или с имплантирани преднокамерни лещи, или при пациенти с известни рискови фактори за кистозен макулен оток.

Трябва да се избягва контакта на травопрост с кожата, поради доказана трансдермална абсорбция на травопрост при зайци.

Бензалкониев хлорид, който често се използва като консервант в офталмологичните продукти, е докладвано, че причинява точковидна и/или токсична язвена кератопатия. Тъй като Бондулс съдържа бензалкониев хлорид, е необходимо внимателно проследяване при честа или продължителна употреба.

При пациенти с известни предразполагащи рискови фактори за ирити/увенти, травопрост трябва да се използва внимателно.

Простагландините и техните аналози са биологично-активни вещества и могат да бъдат абсорбирани през кожата. Жените, които са бременни или правят опити да забременеят, трябва да вземат мерки за избягване на директния контакт със съдържанието на бутилката. В случай на инцидентен контакт със съдържанието, засегнатата площ от кожата трябва незабавно да се почисти внимателно.

Бондулс съдържа бензалкониев хлорид, който може да предизвика дразнене и е известно, че обезцветява меките контактни лещи. Контактът с меки контактни лещи трябва да се избягва.

Пациентите трябва бъдат информирани да отстраняват контактните лещи преди приложението на Бондулс и да изчакаат 15 минути след прилагането на лекарствения продукт, преди да ги поставят обратно.

Бондулс съдържа макрогол глицерол хидроксистеарат 40, който може да предизвика кожни реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Травопрост не трябва да се използва при жени в детеродна възраст/с детероден потенциал, освен ако са взети адекватни контрацептивни мерки (вж. точка 5.3).

Бременност

Травопрост оказва неблагоприятно фармакологично влияние върху бременността и/или фетуса/новороденото дете. Травопрост не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали травопрост от капките за очи се отделя в майчиното мляко при хора. Проучванията при животни показват, че травопрост и неговите метаболити преминават в майчиното мляко. Употребата на травопрост при кърмачки не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както при употребата на всички капки за очи, възможно е да се появи краткотрайно замъгляване или нарушения в зрението, които да повлияят способността за шофиране или работа с машини. Ако



поставянето се появи краткотрайно замъгляване на зрението, пациентът трябва да изчака зрението му да се проясни преди да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При клиничните проучвания, включващи над 4 400 пациенти, травопрост (с консервант бензалкониев хлорид) е прилаган веднъж дневно като монотерапия или като съпътстваща терапия към тимолол 0,5 %. При проведените клинични проучвания не са докладвани сериозни очни или системни нежелани реакции, свързани с употребата на продукта. Най-често докладваната нежелана реакция, свързана с лечението с травопрост (с консервант бензалкониев хлорид) като монотерапия е хиперемия на окото (22 %), която включва очна, конюнктивална или склерална хиперемия. Хиперемията е умерена при 83,6 % от пациентите, при които е получена. Почти всички пациенти (98 %) с хиперемия не са прекъснали терапията в резултат на това събитие. Във фаза III на проведените клинични проучвания с продължителност от 6 до 12 месеца, хиперемията намалява с времето. В продължително 5 годишно клинично изпитване след разрешението за употреба, включващо 502 пациенти, травопрост е прилаган еднократно дневно. В клиничното изпитване не са докладвани сериозни офталмологични или системни нежелани реакции към травопрост. Най-често докладваната нежелана реакция, свързана с лечението с травопрост е била хиперпигментация на ириса (29,5 %) (вж. точка 4.4). Хиперемия на окото, оценена като свързана с употребата на травопрост е съобщавана с честота 10,0 %, като 2 % от пациентите, съобщили за хиперемия на окото са прекратили участието си поради тази нежелана реакция.

Следните нежелани реакции са оценени като свързани с лечението с травопрост като монотерапия (с консервант бензалкониев хлорид) и са класифицирани, съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) или много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове	Честота	Предпочитан термин
Инфекции и инфестации	Нечести	херпес симплекс, херпетичен кератит
Нарушения на имунната система	Нечести	свръхчувствителност, свръхчувствителност към лекарства, сезонна алергия
Нарушения на нервната система	Чести	главоболие
	Нечести	дисгеузия, замаяност, дефект в зрителното поле
Нарушения на очите	Много чести	очна хиперемия, хиперпигментация на ириса
	Чести	точковиден кератит, възпаление на предната камера, болка в окото, фотофобия, очна секреция, очен дискомфорт, намалена зрителна острота, замъглено зрение, сухо око, очен пруритус, повишено слъзоотделяне, еритема на клепача, оток на клепача, нарастване на миглите, промяна в цвета на миглите



	Нечести	ерозия на роговицата, увеит, кератит, възпаление на окото, фотопсия, блефарит, оток на конюнктивата, ореолен ефект при гледане към светлинен източник, конюнктивит, фоликули на конюнктивата, хипоестезия на окото, мейбومیанит, ектропиум, пигментация на предната камера, мидриаза, катаракта, образуване на корички по клепачния ръб, астенопия
Сърдечни нарушения	Нечести	неправилен сърдечен ритъм, палпитации, забавен сърдечен ритъм
Съдови нарушения	Нечести	понижено кръвно налягане, повишено кръвно налягане, хипотония, хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	диспнея, астма, респираторни нарушения, фаринго-ларингеална болка, кашлица, дисфония, назална конгестия, дразнене на гърлото
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	реактивирани пептични язви, стомашно-чревно нарушение, запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	хиперпигментация на кожата (перокуларно)
	Нечести	алергичен дерматит, периорбитален оток, контактен дерматит, еритема, обрив, промени в цвета на косата, анормална структура на косата, хипертрихоза, мадароза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	мускулно-скелетна болка
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	астения, безпокойство

Нежеланите реакции, установени при пост-маркетинговия опит, които не са били докладвани преди при клиничните проучвания с травопрост като монотерапия включват следното:

Нарушения на очите: макулен оток (вж. точка 4.4), хлътване на очите

Системни нарушения: брадикардия, тахикардия, влошаване на астмата, световъртеж, шум в ушите, повишен PSA, анормален растеж на косата.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: 02 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



Не са докладвани случаи на предозирание. Локалното предозирание е малко вероятно да предизвика или да е свързано с токсичност. Локалното предозирание с травопрост може да се отстрани от окото (очите) с хладка вода. В случай на подозирано перорално поглъщане, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични лекарства-антиглаукомни продукти и миотици-аналози на простагландина
АТС код: S01E E04

Механизъм на действие

Травопрост, простагландин F_{2α} аналог, е пълен агонист, който е високо селективен и има голям афинитет към простагландин FP рецептора и намалява вътреочното налягане чрез повишаване оттичането на вътреочна течност през трабекуларната мрежа и увеосклералните пътища. Понижаването на вътреочното налягане при хората започва около 2 часа след приложението и максимален ефект се достига след около 12 часа. Намаленото налягане може да се поддържа с еднократна доза поне за 24 часа.

Събраните данни от клинични проучвания при съпътстваща терапия на травопрост с тимолол 0,5% и ограничените данни от съпътстваща терапия с бримонидин 0,2 % показват допълнителния ефект, който оказва травопрост към действието на тези антиглаукомни продукти. Няма налични клинични данни за съпътстваща терапия на травопрост с други очни хипотензивни лекарствени продукти.

Вторична фармакология

Травопрост значително повишава кръвния ток към предната част на зрителния нерв при зайци, след 7 дневно локално приложение в окото (1,4 микрограма, веднъж дневно).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Травопрост е лекарствено вещество, чието фармакологично действие е следствие на метаболитните процеси, протичащи в тялото (prodrug), от естерен тип. Абсорбира се през роговицата, където изопропиловият естер се хидролизира до активна свободна киселина. Проучванията със зайци, показват пик на концентрацията при 20 ng/g свободна киселина във вътреочната течност един до два часа след локалното приложение на травопрост. Концентрацията във вътреочната течност спада като времето на полуживот е приблизително 1,5 часа.

Разпределение

След локално очно приложение на травопрост, при здрави доброволци, е показано ниско системно съдържание на активната свободна киселина. Пикове на плазмените концентрации на активната свободна киселина от 25 pg/ml или по-ниски се наблюдават между 10 и 30 минути след прилагане на дозата. След това, плазмените нива започват бързо да падат, до нива под 10 pg/ml границата за количествено съдържание, до 1 час след приложението. Поради ниските плазмени концентрации и бързото отделяне след локално приложение, елиминационният полуживот на активната свободна киселина при хората не може да бъде определен.

Биотрансформация

Метаболизмът е основен път за отделянето, както на травопрост, така и на активната свободна киселина. Системните метаболитни пътища са съответни на тези на ендогенния простагландин



които се характеризират с редуция на двойната връзка на 13-14 място, с окисление на 15-хидроксил и β -окислителните разцепвания в горната част на веригата.

Елиминирание

Свободната киселина на травопрост и неговите метаболити се отделят основно през бъбреците. Травопрост е изследван при пациенти с умерени до тежки увреждания на черния дроб и при пациенти с умерени до тежки увреждания на бъбреците (креатининов клирънс под 14 ml/min). При тези пациенти не е необходимо специално адаптиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследванията за очна токсичност при маймуни, третирани с травопрост, приложен два пъти дневно, в доза 0,45 micrograms, показват увеличение на клепачната цепка. Локалното приложение на травопрост при маймуни в концентрация до 0,012 % в дясното око, два пъти дневно, за една година не води до системна токсичност.

Изследванията за репродуктивна токсичност са проведени при плъхове, мишки и зайци, третирани системно. Съществуват заключения, които свързват агонистичното действие върху FP рецептора в матката с ранната смъртност на ембриона, загубата му след имплантиране и фетотоксичността. Системното приложение на травопрост в дози, повече от 200 пъти клиничната доза, при бременни плъхове в периода на органогенеза води до увеличаване на малформациите. Ниски нива на радиоактивност са измерени в околоплодната течност и зародишните тъкани на бременни плъхове, третирани с 3H- травопрост. Проучванията за възпроизвеждане и развитие, показват мощен ефект водещ до загуба на плода, наблюдаван най-силно при плъхове и мишки (180 pg/ml и 30 pg/ml плазма, респективно) при излагане на дози 1,2 до 6 пъти над клиничната (до 25 pg/ml).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензалкониев хлорид
Макрогол глицерол хидроксистеарат 40
Трометамол
Динатриев едетат
Борна киселина (E284)
Манитол (E421)
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

Специфични *in vitro* проучвания за взаимодействие са проведени с травопрост и лекарствени продукти съдържащи тиомерзал. Не е наблюдавано утаяване.

6.3 Срок на годност

3 години.

Да не се използва повече от 4 седмици след първото отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Преди отваряне, дръжте бутилката в опаковъчната торбичка, за да се предпази от влага.

След първото отваряне, този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачна полипропиленова (PP) бутилка от 5 ml, с прозрачен капкомер от полиетилен с ниска плътност (LDPE) и бяла защитена винтова капачка от полиетилен с висока плътност (HDPE), в торбичка от полиетилен терефталат/ алуминий/ полиетилен (PET/ Alu/ PE). Всяка бутилка съдържа 2,5 ml капки за очи.

Размери на опаковката:

Картонени опаковки, съдържащи 1 или 3 бутилки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2014

