



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRAVOPROST DOC Generici 40 microgrammi/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contengono 40 microgrammi di travoprost.

Quantità media di principio attivo/goccia: 0,97 – 1,4 µg

Eccipienti con effetti noti: benzalconio cloruro 150 microgrammi/ml, macrogol glicerolo idrossistearato 40 5 mg/ml (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione limpida, incolore.

pH: 5,5 – 7,0

Osmolarità: 266-294 mOsm/Kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti con ipertensione oculare o glaucoma ad angolo aperto (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso negli adulti, inclusi pazienti anziani

La dose è una goccia di TRAVOPROST DOC Generici una volta al giorno da instillare nel sacco congiuntivale dell'occhio(i) affetto(i).

L'effetto ottimale si ottiene somministrando la dose alla sera.

Si raccomanda l'occlusione nasolacrimale o di chiudere delicatamente la palpebra dopo la somministrazione.

Questo può ridurre l'assorbimento sistemico dei medicinali somministrati per via oculare e determinare una diminuzione delle reazioni avverse sistemiche.

Se si usa più di un medicinale oftalmico ad uso topico, i medicinali devono essere somministrati almeno cinque minuti l'uno dall'altro (vedere paragrafo 4.5).

In caso di mancata somministrazione di una dose, il trattamento deve continuare con la dose successiva come programmato. La dose non deve superare una goccia al giorno nell'occhio(i) da trattare.

Quando TRAVOPROST DOC Generici viene utilizzato in sostituzione di un altro agente oftalmico antiglaucoma, il trattamento con l'altro agente deve essere interrotto e quello con travoprost deve essere iniziato il giorno successivo.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di travoprost in pazienti al di sotto dei 18 anni d'età non sono state ancora stabilite pertanto l'uso non è raccomandato in questi pazienti fino a che non saranno disponibili ulteriori dati.

Compromissione epatica e renale

Travoprost è stato studiato in pazienti con compromissione epatica da lieve a grave e in pazienti con compromissione renale da lieve a grave (clearance della creatinina fino a 14 ml/min). In questi pazienti non è necessario nessun aggiustamento della dose.

Modo di somministrazione

Per uso oftalmico.

Il paziente deve rimuovere l'involucro protettivo esterno immediatamente prima di iniziare l'uso. Per prevenire la contaminazione della punta del contagocce e della soluzione, deve essere prestata attenzione a non toccare la palpebra, le aree circostanti o altre superfici con la punta del contagocce.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Travoprost può alterare gradualmente il colore dell'occhio aumentando il numero di melanosomi (granuli di pigmento) nei melanociti. Prima di iniziare il trattamento i pazienti devono essere informati della possibilità di un cambiamento permanente del colore dell'occhio. Il trattamento unilaterale può portare a eterocromia permanente. Gli effetti a lungo termine sui melanociti e ulteriori conseguenze sono attualmente sconosciuti. Il cambiamento di colore nell'iride avviene lentamente e può non essere notato per mesi o anni. Il cambio di colorazione degli occhi è stato notato maggiormente in pazienti con iridi di colore misto, per esempio blu-marroni, grigio-marroni, giallo-marroni e verde-marroni; è stato tuttavia osservato anche in pazienti con occhi marroni. Tipicamente, la colorazione marrone intorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica degli occhi interessati, ma l'intera iride o parte di essa può finire per tendere al marrone. Dopo la sospensione del trattamento non si è riscontrato un'ulteriore aumento di pigmentazione marrone dell'iride.

In studi clinici controllati, è stato riportato un imbrunimento della cute periorbitale e/o palpebrale in associazione all'uso di travoprost nello 0,4% dei pazienti.

Travoprost può indurre cambiamenti graduali nelle ciglia dell'occhio(i) trattato(i); questi cambiamenti sono stati osservati in circa la metà dei pazienti negli studi clinici e comprendono: aumento della lunghezza, dello spessore, della pigmentazione e/o del numero di ciglia. Il meccanismo del cambiamento delle ciglia e le loro conseguenze a lungo termine sono attualmente sconosciute.

Studi nelle scimmie hanno mostrato che travoprost determina un leggero allargamento della fessura palpebrale. Tuttavia, questo effetto non è stato osservato durante gli studi clinici ed è considerato specie specifico.

Non vi è esperienza nell'uso di travoprost nelle infiammazioni oculari; né nei glaucomi neovascolari, ad angolo chiuso, ad angolo stretto o congenito, e solo un'esperienza limitata nelle patologie oculari legate a disfunzioni tiroidee, nel glaucoma ad angolo aperto in pazienti pseudofachici e nel glaucoma pigmentario o pseudoesfoliativo.

È raccomandata cautela nell'uso di travoprost nei pazienti afachici, pseudofachici con rottura della capsula posteriore della lente o con lenti in camera anteriore, o nei pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare cistoide.

Il contatto di TRAVOPROST DOC Generici con la pelle deve essere evitato in quanto è stato dimostrato un assorbimento transdermico di travoprost nei conigli.

È stato riportato che il benzalconio cloruro, che di solito viene utilizzato come conservante nei prodotti oftalmici, causa cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica. Poiché TRAVOPROST DOC Generici contiene benzalconio cloruro, è necessario un attento monitoraggio con utilizzo frequente o uso prolungato.

In pazienti con fattori di rischio noti predisponenti per iriti/uveiti, TRAVOPROST DOC Generici può essere utilizzato con cautela.

Le prostaglandine e gli analoghi delle prostaglandine sono sostanze biologicamente attive che possono essere assorbite attraverso la cute. Le donne in gravidanza o che stanno tentando di avere una gravidanza devono adottare adeguate precauzioni per evitare l'esposizione diretta al contenuto del flacone.

In caso di accidentale contatto con una quantità abbondante contenuta nel flacone, sciacquare accuratamente ed immediatamente l'area esposta.

TRAVOPROST DOC Generici contiene benzalconio cloruro che può causare irritazione e alterazione del colore delle lenti a contatto morbide. Il contatto con le lenti a contatto morbide deve essere evitato.

I pazienti devono essere istruiti a rimuovere le lenti a contatto prima dell'applicazione di TRAVOPROST DOC Generici e ad aspettare 15 minuti dall'instillazione della dose prima di inserirle nuovamente.

TRAVOPROST DOC Generici contiene macrogol glicerolo idrossistearato 40 che può causare reazioni cutanee.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Travoprost non deve essere usato in donne in età fertile/potenzialmente fertile a meno che non siano in atto adeguate misure contraccettive (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Travoprost ha effetti farmacologici dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/ neonato. Travoprost non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

Non è noto se travoprost assunto mediante gocce oculari è escreto nel latte materno umano. Studi negli animali hanno mostrato escrezione di travoprost e dei suoi metaboliti nel latte materno. Non è raccomandato l'uso di TRAVOPROST DOC Generici nelle madri che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Come per tutti i colliri, un temporaneo offuscamento della visione o altri disturbi visivi possono influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se si manifesta un offuscamento della visione dopo l'instillazione, il paziente deve aspettare fino a quando la visione torni chiara prima di guidare o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici condotti su oltre 4400 pazienti, travoprost è stato somministrato una volta al giorno in monoterapia o in terapia aggiuntiva con timololo 0,5%. In nessuno degli studi clinici sono stati riportati effetti indesiderati gravi di tipo oftalmico o sistemico correlati al prodotto. L'effetto indesiderato correlato al trattamento più frequentemente riportato con la monoterapia con travoprost è stata l'iperemia dell'occhio (22%), che comprende iperemia oculare, congiuntivale o sclerale.

L'iperemia era lieve nel 83,6% dei pazienti che l'hanno riportata. Quasi tutti i pazienti (98%) che hanno riportato iperemia non hanno interrotto la terapia a seguito di tale evento. Negli studi clinici di fase III di durata da 6 a 12 mesi, l'iperemia è diminuita nel tempo. In uno studio clinico post-registrativo a lungo termine della durata di 5 anni che ha coinvolto 502 pazienti, travoprost è stato somministrato una volta al giorno. In tale studio clinico non sono stati riportati effetti indesiderati gravi di tipo oftalmico o sistemico legati all'uso di travoprost. L'effetto indesiderato correlato al trattamento più frequentemente riportato è stato l'iperpigmentazione dell'iride (29,5%) (vedere paragrafo 4.4). L'iperemia dell'occhio valutata come correlata all'uso di travoprost, è stata riportata con un'incidenza del 10,0% con il 2% dei pazienti che hanno riportato iperemia dell'occhio che hanno interrotto la partecipazione allo studio in seguito a tale effetto indesiderato.

I seguenti effetti indesiderati sono stati valutati come correlati al trattamento (con travoprost in monoterapia) e sono stati classificati secondo le seguenti categorie: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto rari ($\leq 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine preferito
Infezioni ed infestazioni	Non comune	herpes simplex, cheratite erpetica
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, ipersensibilità al farmaco, allergia stagionale
Patologie del Sistema nervoso	Comune	cefalea
	Non comune	Disgeusia, capogiri, difetto del campo visivo
Patologie dell'occhio	Molto comune	Iperemia oculare, iperpigmentazione dell'iride
	Comune	Cheratiti puntate, infiammazione della camera anteriore, dolore oculare, fotofobia, secrezione oculare, fastidio oculare, riduzione dell'acuità visiva, visione offuscata, secchezza oculare, prurito oculare, aumento della lacrimazione, eritema della palpebra, edema della palpebra, crescita delle ciglia, scolorimento delle ciglia
	Non comune	Erosione corneale, uveite, cheratiti, infiammazione oculare, fotopsia, blefariti, edema congiuntivale, visione con alone, congiuntivite, follicoli congiuntivali, ipoestesia oculare, meibomite, ectropion, pigmentazione della camera anteriore, midriasi, cataratta, formazione di croste sul margine della palpebra, astenopia
Patologie cardiache	Non comune	Battito cardiaco irregolare, palpitazioni, diminuzione del battito cardiaco
Patologie vascolari	Non comune	Diminuzione della pressione sanguigna, aumento della pressione sanguigna, ipotensione, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea, asma, disturbi respiratori, dolore orofaringeo, tosse, disfonia, congestione nasale, irritazione della gola
Patologie gastrointestinali	Non comune	Recidive di ulcera peptica, disturbi gastrointestinali, stitichezza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Iperpigmentazione cutanea (perioculare)
	Non comune	Dermatiti allergiche, edema periorbitale, dermatiti da contatto, eritema, rash cutaneo, cambiamento di colore dei capelli, anomalia del tessuto pilifero, ipertricosi, madarosi
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Dolore muscoloscheletrico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Astenia, malessere

Le reazioni avverse identificate dall'esperienza post-marketing che non erano state riportate precedentemente negli studi clinici con travoprost in monoterapia includono le seguenti:

Oculari: edema maculare (vedere anche paragrafo 4.4), occhi infossati

Sistemiche: bradicardia, tachicardia, asma aggravata, vertigini, tinnito, aumento del PSA, crescita anomala dei peli

Segnalazione delle reazioni avverse sospette:

la segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. È improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico o che sia associato a tossicità. Un sovradosaggio topico di travoprost può essere rimosso dall'occhio(i) sciacquando con acqua tiepida. In caso di sospetta ingestione orale, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici - preparati antiglaucoma e miotici - analoghi delle prostaglandine, codice ATC: S01E E04.

Meccanismo d'azione:

Travoprost, un analogo della prostaglandina $F_{2\alpha}$, è un agonista completo altamente selettivo e con un'alta affinità per i recettori FP della prostaglandina, e riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso dell'umore acqueo attraverso il trabecolato e la via uveosclerale.

La riduzione della pressione intraoculare nell'uomo inizia due ore circa dopo la somministrazione e l'effetto massimo è raggiunto dopo 12 ore. Con una dose singola si può mantenere una significativa riduzione della pressione intraoculare per periodi di tempo superiori a 24 ore.

Durante gli studi clinici sono stati raccolti dati sulla somministrazione di travoprost in terapia associata con timololo 0,5% e dati limitati con brimonidina 0,2% che mostrano un effetto additivo di travoprost con questi medicinali antiglaucoma. Non sono disponibili dati clinici sull'uso concomitante con altri medicinali ipotensivi oculari.

Farmacologia secondaria

Travoprost ha aumentato in misura significativa il flusso sanguigno alla testa del nervo ottico nei conigli dopo 7 giorni di somministrazione oculare topica (1,4 microgrammi, una volta al giorno).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Travoprost è un profarmaco estere. È assorbito tramite la cornea dove l'estere isopropilico viene idrolizzato nell'acido libero attivo. Studi nei conigli hanno mostrato picchi di concentrazione di 20 ng/g dell'acido libero nell'umore acqueo da una a due ore dopo somministrazione topica di travoprost. Le concentrazioni nell'umore acqueo declinavano con una emivita di circa 1,5 ore.

Distribuzione

Dopo somministrazione topica oculare di travoprost in volontari sani è stata dimostrata un'esposizione sistemica bassa all'acido libero attivo. Picchi di concentrazione plasmatica dell'acido attivo libero di 25 pg/ml o inferiori sono stati osservati tra i 10 ed i 30 minuti dalla somministrazione.

In seguito i livelli plasmatici declinano rapidamente sotto i 10 pg/ml limite di quantificazione del metodo, entro un'ora dalla somministrazione. A causa delle basse concentrazioni plasmatiche e della rapida eliminazione dopo somministrazione topica, non si è potuta stabilire l'emivita di eliminazione dell'acido libero attivo nell'uomo.

Biotrasformazione

Il metabolismo è la via di eliminazione principale di travoprost e dell'acido libero attivo. Le vie metaboliche sistemiche sono parallele a quelle delle prostaglandine endogene $F_{2\alpha}$ che sono caratterizzate dalla riduzione del doppio legame 13-14, dall'ossidazione dell'idrossile in posizione 15 e dalla scissione beta-ossidativa della parte superiore della catena.

Eliminazione

L'acido libero di travoprost e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente dai reni. Travoprost è stato studiato in pazienti con compromissione epatica da leggera a grave e in pazienti con compromissione renale da leggera a grave (clearance della creatinina fino a 14 ml/min). Non è necessaria alcuna modifica della dose in questi pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità oculare nelle scimmie è stato mostrato che la somministrazione di travoprost alla dose di 0,45 microgrammi, due volte al giorno, provoca un aumento della fessura palpebrale. La somministrazione topica oculare di travoprost in concentrazioni fino a 0,012% due volte al giorno per un anno nell'occhio destro di scimmie non ha indotto tossicità sistemica.

Studi sulla tossicità riproduttiva sono stati effettuati su ratti, topi e conigli per via sistemica. I risultati mostrano un'attività agonista sul recettore FP nell'utero associata a mortalità embrionale precoce, perdita dopo l'impianto, fetotossicità. In femmine di ratto gravide, la somministrazione sistemica di travoprost a dosi superiori a 200 volte la dose clinica durante il periodo di organogenesi ha comportato un aumento dell'incidenza di malformazioni. Sono stati misurati bassi livelli di radioattività nel liquido amniotico e nei tessuti fetali di ratte gravide trattate con ³H-travoprost. Studi sulla riproduzione e sullo sviluppo hanno dimostrato un forte effetto di riduzione del numero dei feti con un'alta percentuale osservata nei ratti e nei topi alle concentrazioni plasmatiche di 180 pg/ml e 30 pg/ml, rispettivamente corrispondenti a da 1,2 a 6 volte superiore all'esposizione clinica (fino a 25 pg/ml).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Macrogol glicerolo idrossistearato 40
Trometamolo
Disodio edetato
Acido bórico (E284)
Mannitolo (E421)
Idrossido di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

Sono stati condotti studi specifici di interazione *in vitro* con travoprost e con prodotti medicinali contenenti tiomersale. Non si è osservata evidenza di precipitati.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Eliminare 4 settimane dopo la prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura, conservare il flacone nel confezionamento originale per proteggere il medicinale dall'umidità

Dopo la prima apertura, questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polipropilene traslucido di 5 ml con applicatore contagocce trasparente in polietilene a bassa densità (LDPE) e un tappo a vite bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) a prova di manomissione, contenuto in un involucro di polietilene tereftalato/alluminio/polietilene (PET/Alu/PE).
Ogni flacone contiene 2,5 ml di collirio.

Confezioni contenenti 1 o 3 flaconi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042453011 - 40 microgrammi/ml collirio, soluzione - 1 flacone in pp da 2,5 ml con contagocce

AIC n. 042453023 - 40 microgrammi/ml collirio, soluzione - 3 flaconi in pp da 2,5 ml con contagocce

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2014