

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 1 ml di sospensione iniettabile contiene 40 mg di triamcinolone acetone.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione bianca.

pH 6,2 – 7,9

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile è indicata per la visualizzazione durante la vitrectomia.
Medicinale solo per uso diagnostico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti, inclusi gli anziani

La dose raccomandata di TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile è compresa tra 1 e 4 mg (tra 25 e 100 microlitri di sospensione 40 mg/ml) con somministrazione intravitale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Compromissione renale ed epatica

In pazienti con compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 20 ml/min) o epatica non è richiesta alcuna regolazione della dose. Dopo l'intervento, TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile va rimossa dall'occhio.

Modo di Somministrazione

Uso intravitale.

È OBBLIGATORIA UNA TECNICA STRETTAMENTE ASETTICA. TRIESENCE deve essere somministrato da un oftalmologo qualificato esperto nelle iniezioni intravitreali in condizioni asettiche.

Per consentire la somministrazione del prodotto, occorre fissare un ago da 27 o 30 G x ½ pollici all'adattatore luer.

Agitare vigorosamente il flaconcino per 10 secondi prima dell'uso per garantire una sospensione uniforme. Prima del prelievo, ispezionare la sospensione per rilevare la presenza di eventuali ammassamenti o granuli (agglomerazione). La presenza di agglomerazioni nel prodotto può essere dovuta all'esposizione a temperature molto fredde e quindi il prodotto non va utilizzato. Dopo il prelievo, TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile deve essere immediatamente iniettato nel vitreo per evitare che esso si depositi nella siringa. Si deve operare con cautela per evitare che il prodotto penetri in un vaso sanguigno o di introdurre organismi che possano causare infezioni.

La procedura di iniezione standard deve svolgersi in condizioni chirurgiche asettiche durante la vitrectomia con l'uso di guanti sterili, di un telo sterile e di uno speculum palpebrale sterile (o equivalente). Prima dell'iniezione è necessario somministrare un anestetico adeguato e un microbicida ad ampio spettro.

Prima della conclusione dell'intervento, rimuovere per quanto possibile dall'occhio ciò che rimane di TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile, mediante aspirazione o irrigazione continua.

Dopo l'intervento di vitrectomia i pazienti dovranno essere monitorati per l'eventuale insorgenza di una endoftalmite (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti dovranno essere somministrate le cure postoperatorie standard e il follow up dovrà essere coerente con l'eziologia sottostante che è stata alla base della vitrectomia. Ai pazienti si deve raccomandare di segnalare immediatamente eventuali sintomi di una possibile endoftalmite.

Ciascun flaconcino deve essere utilizzato esclusivamente per il trattamento di un singolo occhio nel corso di un solo intervento di vitrectomia.

Per nessuna delle popolazioni che sono state studiate (ad es., sesso, anziani) è richiesta una modifica specifica del dosaggio.

Prima dell'uso durante la vitrectomia, TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile può essere diluito con una Soluzione Salina Bilanciata (la soluzione salina bilanciata contiene per ogni ml: cloruro di sodio 6,4 mg; cloruro di potassio 0,75 mg; cloruro di calcio 0,48 mg; cloruro di magnesio 0,3 mg; acetato di sodio 3,9 mg; citrato di sodio 1,7 mg; idrossido di sodio e/o acido cloridrico, da 6,5 a 8,5 per raggiungere un pH target di 7,5; acqua per preparazioni iniettabili). A seconda delle preferenze del chirurgo, l'intervallo di diluizione con una Soluzione Salina Bilanciata Alcon è compreso tipicamente tra 1 a 10 e 1 a 20. In uno studio clinico, TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile è stato somministrato come sospensione 2 mg/ml diluendo 0,05 ml della sospensione TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile in 0,95 ml di soluzione per irrigazione sterile. Dopo tale diluizione, un volume di 100 microlitri è stato iniettato nel vitreo.

Nota importante: i cristalli di triamcinolone acetone iniziano immediatamente a depositarsi. Per tale motivo, la soluzione deve essere miscelata immediatamente prima dell'instillazione. Per miscelare, aspirare nella siringa una piccola bolla d'aria sterile (di diametro inferiore a quello della siringa) e oscillare su e giù le estremità della siringa guidando la bolla d'aria attraverso la siringa per favorire la distribuzione uniforme dei cristalli. La bolla d'aria deve essere rimossa e la soluzione preparata deve essere utilizzata immediatamente.

Per maggiori istruzioni riguardo la somministrazione/l'uso corretto di questo farmaco, vedere i paragrafi 6.2 e 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile non deve essere utilizzata in caso di herpes simplex oculare attivo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

TRIESENCE è stato utilizzato esclusivamente come iniezione intravitreale singola per uso diagnostico. Non sono disponibili dati per l'uso terapeutico, né è stata studiata la somministrazione come dose ripetuta o a lungo termine. Di conseguenza, TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile non deve essere utilizzato in situazioni terapeutiche.

TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile è solo per uso intravitreale. Non deve essere somministrata per via intravenosa. È obbligatoria una tecnica strettamente asettica (vedere paragrafo 4.2. Modo di somministrazione).

Triamcinolone acetonide è un glucocorticosteroide. I corticosteroidi possono mascherare alcuni sintomi di infezione, e durante il loro uso possono insorgere infezioni nuove o latenti. Quando si fa uso di corticosteroidi, infatti, può verificarsi una riduzione della resistenza alle infezioni e l'incapacità di localizzarle. I corticosteroidi possono favorire l'insorgere di infezioni oculari secondarie dovute a funghi, batteri o virus (ad es. eruzione vaccinica, varicella). I medici devono chiedere ai pazienti se di recente hanno avuto delle infezioni o se hanno infezioni in corso. Se durante una terapia a base di corticosteroidi insorge un'infezione, questa deve essere prontamente controllata mediante adatta terapia antimicrobica. L'uso di corticosteroidi può aumentare il tasso di insorgenza di complicanze infettive.

I corticosteroidi devono essere utilizzati con cautela in pazienti affetti da herpes simplex oculare in particolare quelli con patologie autoimmuni, a causa del rischio di perforazione della cornea. I corticosteroidi **non devono essere usati in caso di herpes simplex oculare attivo** (vedere paragrafo 4.3).

Come previsto con le iniezioni intravitreali, si possono osservare aumenti transitori della pressione intraoculare. Verificare, pertanto, la perfusione della testa del nervo ottico e gestire adeguatamente l'innalzamento della pressione intraoculare dopo l'iniezione. Il rischio di un'elevata pressione intraoculare indotta da corticosteroidi è maggiore nei pazienti predisposti (ad es. pazienti diabetici). Sono stati osservati aumenti della pressione intraoculare associati con l'iniezione di triamcinolone acetonide nel 20-60% dei pazienti trattati per indicazioni terapeutiche. Ciò può comportare glaucoma con possibile danneggiamento del nervo ottico. Gli effetti sulla pressione intraoculare possono perdurare fino a 6 mesi dopo l'iniezione e di solito vengono trattati mediante terapia topica del glaucoma. Una piccola percentuale di pazienti può richiedere un trattamento non topico aggressivo. La pressione intraoculare nonché la perfusione della testa del nervo ottico devono essere monitorate e opportunamente trattate. Questo è particolarmente importante nei pazienti in età pediatrica, poiché il rischio di ipertensione oculare corticosteroide-indotta può essere più elevato nei bambini e può presentarsi prima che negli adulti. TRIESENCE non è approvato per l'uso in pazienti pediatriche.

Non sono disponibili dati relativi all'uso di TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile, in pazienti con ipertensione oculare o glaucoma, o in pazienti con anamnesi di infiammazione oculare cronica o recidivante. Il chirurgo deve valutare attentamente i rischi e i benefici per stabilire se l'uso di TRIESENCE sia opportuno in questi pazienti.

La percentuale di insorgenza di endoftalmite infettiva con coltura positiva è pari allo 0,5% in caso di utilizzo per indicazioni che richiedano il trattamento terapeutico. Quando si somministra triamcinolone acetonide durante interventi di vitrectomia è necessario utilizzare sempre tecniche asettiche appropriate al fine di prevenire il rischio di endoftalmite. Inoltre, dopo l'iniezione, i pazienti vanno sempre tenuti sotto controllo al fine di garantire un trattamento immediato in caso di insorgenza di infezioni.

L'uso prolungato di corticosteroidi per via topica e intravitreale può dar luogo alla formazione di cataratte, in particolare di cataratte subcapsulari posteriori (vedere paragrafo 4.8). Questo rischio è maggiore in pazienti predisposti (ad es. pazienti diabetici).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non sono state segnalate interazioni clinicamente rilevanti con TRIESENCE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile non è raccomandato in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile sia escreto nel latte materno. Si dovrà decidere se interrompere l'allattamento al seno o astenersi dall'iniezione di TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile tenendo in considerazione i benefici dell'allattamento al seno per il bambino e i benefici della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi allo scopo di valutare l'effetto dell'iniezione intravitale di TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile sulla fertilità.

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

TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile viene utilizzata come parte di un intervento chirurgico. L'effetto sulla vista del paziente a causa dell'intervento può avere conseguenze notevoli sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Si deve informare il paziente che, dopo l'intervento e fino a quando l'acuità visiva non ritorna alla normalità, è vietato guidare veicoli o svolgere un'attività su macchinari pericolosi.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

In due studi clinici multi-centrici 92 pazienti sono stati sottoposti a un'iniezione intravitale singola di circa da 1 a 4 mg di triamcinolone acetonide per la visualizzazione durante l'intervento vitreoretinico. Reazioni avverse segnalate con triamcinolone acetonide in questi due studi comprendevano singole segnalazioni di aumento della pressione intraoculare.

Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati vengono classificati in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono state ottenute dai due studi clinici condotti da Alcon e da segnalazioni spontanee di post-marketing.

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie dell'occhio	Non comune	Aumento della pressione intraoculare.
	Non nota	Endoftalmite, endoftalmite non infettiva, ipopion, acuità visiva ridotta.

Descrizione degli eventi avversi selezionati

Dati dalla letteratura pubblicata: quarantaquattro (44) articoli pubblicati di valutazione dell'uso di triamcinolone acetonide in interventi di vitrectomia assistita con triamcinolone sono stati analizzati per definire i dati di sicurezza. L'aumento della pressione intraoculare è stato l'evento avverso segnalato più frequentemente avuto dai pazienti in questi articoli. L'aumento della pressione intraoculare che si è verificato nell'immediato periodo postoperatorio è stato transitorio. L'aumento della pressione intraoculare è una complicanza postoperatoria comune della vitrectomia e in alcuni di questi articoli essa è stata specificamente considerata come non associata con il triamcinolone acetonide.

Gli eventi segnalati in letteratura con l'uso del triamcinolone acetonide per la visualizzazione durante la vitrectomia sono elencati sotto. La maggior parte di questi eventi erano probabilmente dovuti alla procedura chirurgica, tuttavia una possibile relazione causale non può essere esclusa. Questi eventi comprendevano (in ordine alfabetico): formazione o progressione della cataratta, difetti corneali (difetto epiteliale corneale persistente, lesioni o opacità), edema (cistoide, maculare o corneale), sviluppo di membrane fibrose (subretiniche neovascolari o preretiniche), emorragia (vitrea, subretinica o intraretinica), spostamento della lente intraoculare, sanguinamento intra-operatorio, sinechia iridea, pucker maculare, infiammazione oculare, opacità dello stroma corneale, rottura della capsula posteriore, vitreoretinopatia proliferativa (PVR), distacco retinico, rottura retinica e lacerazioni retiniche. Nella maggior parte dei casi, i residui di triamcinolone acetonide sono scomparsi senza che fosse necessario alcun intervento e non sono stati associati con alcuna complicanza.

I livelli di insorgenza di aumento della pressione intraoculare, endoftalmitte e formazione/progressione di cataratta sono stati rilevati con maggiore frequenza in seguito all'uso di triamcinolone acetonide o altri corticosteroidi secondo indicazioni terapeutiche, rispetto a quando essi sono stati utilizzati per la sola visualizzazione (vedere Sezione 4.4).

Popolazione pediatrica

TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile non va somministrata a pazienti di età inferiore ai 18 anni in quanto per tale categoria di pazienti l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite.

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 di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Dato che questo prodotto viene somministrato da un medico in circostanze controllate, il rischio di sovradosaggio accidentale è minore o trascurabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, antinfiammatori, corticosteroidi non associati.
Codice ATC: S01BA 05

Triamcinolone acetonide è un glucocorticosteroide che è stato utilizzato come agente antiinfiammatorio per il trattamento di varie patologie oculari. Dopo iniezione intravitreale, la dispersione di particelle di triamcinolone acetonide insolubili in acqua all'interno della camera vitrea fornisce contrasto all'umor vitreo trasparente e alle

membrane. Pertanto, triamcinolone acetone somministrato per via intraoculare è indicato per l'uso durante la vitrectomia per visualizzare il vitreo, la membrana di delimitazione interna e le membrane epiretinali patologiche.

La sicurezza e l'efficacia di TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile sono state valutate in due studi clinici di fase III, multicentrici, con osservatore in cieco. Nei due studi clinici, TRIESENCE sospensione a dosi fino a 4 mg è stato somministrato attraverso un'apertura chirurgica negli occhi di tutti i pazienti (32 pazienti in uno degli studi clinici e 60 pazienti nell'altro) e i chirurghi hanno rimosso quanto più prodotto possibile prima della conclusione degli interventi. I video registrati durante ciascun intervento chirurgico per documentare la visualizzazione prima e dopo l'iniezione del prodotto in studio sono stati valutati per il grado di visualizzazione da un lettore indipendente in cieco. Dopo l'intervento chirurgico di studio, tutti i pazienti hanno completato la valutazione di sicurezza il Giorno 1, il Giorno 3 e il Giorno 7 (visita di uscita). I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato che TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile è altamente efficace come ausilio per la visualizzazione durante interventi di vitrectomia in pazienti adulti e anziani.

Il disegno degli studi clinici ha consentito ai chirurghi di utilizzare quantità variabili di TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile, a propria discrezione, per una dose totale di circa 1 - 4 mg. Le analisi di sottogruppo effettuate in uno studio clinico hanno indicato la coerenza dei risultati tra sottogruppi, nonché la similarità dei risultati complessivi, indicando un effetto minimo della dose sull'efficacia della sospensione utilizzata come agente di contrasto/imaging per facilitare la visualizzazione durante interventi di vitrectomia via pars plana.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche del triamcinolone acetone sull'umor acqueo sono state studiate in 5 pazienti dopo una somministrazione intravitreale singola (4 mg) di triamcinolone acetone. I campioni di umor acqueo sono stati prelevati da 5 pazienti (5 occhi) attraverso una paracentesi della camera anteriore i giorni 1, 3, 10, 17 e 31 dopo l'iniezione. I valori di picco della concentrazione di triamcinolone nell'umor acqueo erano compresi tra 2151 e 7202 ng/mL, l'emivita era compresa tra 76 e 635 ore e l'area al di sotto della curva concentrazione-tempo (AUC_{0-t}) era compresa tra 231 e 1911 ng.ora/mL dopo la somministrazione intravitreale singola. L'emivita di eliminazione media è stata pari a $18,7 \pm 5,7$ giorni in 4 occhi non vitrectomizzati (4 pazienti). In un paziente sottoposto a vitrectomia (1 occhio), l'emivita di eliminazione del triamcinolone dal vitreo è stata più rapida (3,2 giorni) rispetto ai pazienti non sottoposti a vitrectomia. Il profilo farmacocinetico di TRIESENCE è stato valutato nello studio clinico C-08-055. In questo studio le concentrazioni plasmatiche di triamcinolone acetone sono state misurate per un sottoinsieme di pazienti ($n = 22$), allo scopo di valutare l'esposizione sistemica al triamcinolone acetone dopo instillazione della sospensione di triamcinolone acetone nella cavità vitrea per la visualizzazione durante vitrectomia via pars plana. Sono stati prelevati campioni di sangue il Giorno 0 prima della dose e 3 ore (± 1 ora) dopo l'instillazione di triamcinolone acetone sospensione e il Giorno 7. In 2 dei 22 pazienti il triamcinolone acetone è risultato quantificabile nel plasma 3 ore dopo la somministrazione di TRIESENCE il Giorno 0. Il Giorno 7 nessun paziente ha evidenziato concentrazioni plasmatiche rilevabili di triamcinolone acetone.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici per il triamcinolone acetone dimostrano che non vi è alcun rischio particolare per l'uomo. Effetti teratogeni correlati con il dosaggio in ratti e conigli ai quali è stato somministrato triamcinolone acetone comprendevano palatoschisi e/o idrocefalia interna e difetti scheletrici assiali, mentre gli effetti osservati nelle scimmie erano malformazioni del cranio. Questi effetti sono insorti a dosaggi simili o inferiori a quelli prodotti dalla somministrazione di un'iniezione di 4 mg di triamcinolone acetone nell'occhio di un soggetto umano di 50 kg. I risultati osservati in questi studi di tossicità riproduttiva del triamcinolone acetone sono simili a quelli osservati con altri corticosteroidi. Il fatto che la dose somministrata di triamcinolone acetone rimanga nell'occhio solo per la durata dell'intervento chirurgico mitiga i rischi di possibili effetti avversi associati all'esposizione prenatale al triamcinolone acetone. Pertanto ad eccezione degli effetti di

tossicità sulla fase riproduttiva e dello sviluppo sopra esposti, in studi non clinici gli effetti del triamcinolone acetonide sono stati osservati soltanto nel caso di esposizioni, mediante uso intraoculare, considerate sufficientemente in eccesso, rispetto all'esposizione massima per l'uomo, tali da conferire una rilevanza ridotta all'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli Eccipienti

Sodio cloruro
Carmellosa sodica
Polisorbato 80
Potassio cloruro
Calcio cloruro (diidrato)
Magnesio cloruro (esaidrato)
Sodio acetato (triidrato)
Sodio citrato
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Una volta aperto il flaconcino, la sospensione deve essere usata immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro Tipo 1 monouso con tappo di clorobutile e una capsula di chiusura di alluminio. Ogni flaconcino contiene 1 ml di sospensione. Ciascun flaconcino etichettato è sigillato in una confezione blister in policarbonato con un materiale di supporto che fornisce evidenza della compromissione della chiusura ermetica e inserito in una scatola di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per uso singolo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Non usare TRIESENCE 40 mg/ml, sospensione iniettabile se il flacone è rotto o danneggiato in qualsiasi modo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A
Largo Umberto Boccioni, 1
21040 Origgio – Varese

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042015014 – 40 mg/ml, sospensione iniettabile, 1 flaconcino in vetro monodose da 1 ml.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11 settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco