

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRUNITRAV 40 microgrammi/ml collirio, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 40 microgrammi di travoprost.

Eccipiente(i) con effetti noti: Ogni ml di soluzione contiene 0.150 mg di benzalconio cloruro.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione limpida, incolore.

Osmolalità: 260-315 mOsmol/kg

pH: 5.7-6.3

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BRUNITRAV è indicato per la riduzione della pressione intraoculare elevata negli adulti con ipertensione oculare o con glaucoma ad angolo aperto (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dose raccomandata per gli adulti (inclusi gli anziani)

Il dosaggio è di una goccia di BRUNITRAV nel sacco congiuntivale dello/gli occhio/i affetto/i una volta al giorno. L'effetto ottimale è raggiunto se la somministrazione avviene di sera.

Si raccomanda l'occlusione nasolacrimale o di chiudere delicatamente la palpebra dopo la somministrazione. Questo può ridurre l'assorbimento sistemico dei medicinali somministrati a livello oculare e determinare una diminuzione delle reazioni avverse sistemiche.

Se viene usata più di una medicazione topica oftalmica, i medicinali devono essere somministrati a distanza di almeno 5 minuti (vedere paragrafo 4.5).

Se si salta una dose, il trattamento deve essere proseguito con la dose successiva come programmato. La dose non dovrà essere superiore ad una goccia al giorno per occhio/i malato/i.

Quando BRUNITRAV viene usato in sostituzione di un altro agente oftalmico antiglaucoma, si deve interrompere la somministrazione dell'altro agente e si deve iniziare la terapia con BRUNITRAV il giorno successivo.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di BRUNITRAV in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite e il suo uso non è raccomandato in questi pazienti finché non saranno disponibili ulteriori dati.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale ed epatica

BRUNITRAV è stato studiato in pazienti con compromissione epatica da lieve a grave e in pazienti con danno renale da lieve a grave (clearance della creatinina fino a 14 ml/min). Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio in questi pazienti.

Modo di somministrazione

Per uso oftalmico.

Per prevenire contaminazione della punta del contagocce e della soluzione, porre attenzione a non toccare le palpebre, 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

BRUNITRAV può indurre un graduale cambiamento del colore dell'iride 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'iride. Il trattamento unilaterale può portare ad eterocromia permanente. Gli effetti a lungo termine sui melanociti e ulteriori conseguenze sono attualmente sconosciuti. Il cambio del colore dell'iride avviene lentamente e può non essere notato per mesi o anni. Il cambio di colorazione degli occhi è stato notato principalmente in pazienti con iridi di colore misto, ad es. 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 periferia degli occhi interessati, ma tutta o parte dell'iride finisce per tendere al marrone. Non è stato osservato alcun ulteriore aumento della colorazione marrone dell'iride dopo sospensione della terapia.

In studi clinici controllati è stato segnalato un colorito progressivamente più scuro della cute periorbitale e/o palpebrale in associazione all'uso di BRUNITRAV nello 0,4% dei pazienti.

BRUNITRAV può indurre cambiamenti graduali nelle ciglia dello (gli) occhio (i) trattato (i); tali cambiamenti sono stati osservati in circa metà dei pazienti durante gli studi clinici e comprendono: un aumento della lunghezza, dello spessore, della pigmentazione e/o del numero di ciglia. Il meccanismo delle variazioni a livello delle ciglia e le loro conseguenze a lungo termine sono attualmente sconosciute.

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

Non c'è esperienza sull'uso di BRUNITRAV nelle infiammazioni oculari; né nei glaucomi neovascolari, ad angolo chiuso, ad angolo stretto o congeniti, 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.

Si raccomanda cautela nell'utilizzo di BRUNITRAV in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con una lacerazione della capsula posteriore o con lenti in camera anteriore, o in pazienti a rischio conclamato per l'edema maculare cistoide.

E' da evitare il contatto di BRUNITRAV con la pelle poiché è stato dimostrato nei conigli l'assorbimento transdermico di travoprost.

BRUNITRAV può essere utilizzato con cautela in pazienti con noti fattori di rischio predisponenti per iriti/uveiti.

Le prostaglandine e gli analoghi delle prostaglandine sono sostanze biologicamente attive che potrebbero essere assorbite attraverso la pelle. Donne in stato di gravidanza o che intendono concepire devono adottare opportune precauzioni per evitare l'esposizione diretta al contenuto del flacone. In caso di accidentale contatto con una quantità abbondante contenuta nel flacone, pulire accuratamente ed immediatamente l'area esposta.

BRUNITRAV contiene il conservante benzalconio cloruro, che potrebbe causare irritazioni, ed è noto per decolorare le lenti a contatto morbide. È stato segnalato che il benzalconio cloruro causa cheratopatia puntata e / o cheratopatia ulcerativa tossica. Dal momento che BRUNITRAV contiene benzalconio cloruro, è richiesto uno stretto monitoraggio in caso di uso frequente e prolungato. I pazienti devono essere istruiti a rimuovere le lenti a contatto prima dell'applicazione di BRUNITRAV, e attendere 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di reinserimento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

BRUNITRAV non deve essere usato nelle donne in età fertile/potenzialmente fertile se non sono adottate misure contraccettive adeguate (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

BRUNITRAV ha effetti farmacologici dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. BRUNITRAV non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non è noto se travoprost assunto mediante gocce oculari venga escreto nel latte materno. Studi negli animali hanno mostrato escrezione di travoprost e metaboliti nel latte materno. L'uso di BRUNITRAV durante l'allattamento non è raccomandato.

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 dovrà attendere che la visione torni chiara prima di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante studi clinici con oltre 4400 pazienti, travoprost (conservato con benzalconio cloruro) è stato somministrato una volta al giorno in monoterapia o terapia aggiuntiva con timololo 0,5%. In nessuno degli studi clinici sono stati segnalati effetti indesiderati gravi di tipo oftalmico o sistemico correlati al prodotto. L'effetto indesiderato correlato al trattamento più frequentemente segnalato con la monoterapia con travoprost (conservato con benzalconio cloruro) è stata l'iperemia dell'occhio (22,0%), comprendente l'iperemia oculare, congiuntivale o sclerale. L'iperemia è stata lieve nell'83,6% di quei pazienti che l'hanno sperimentata. Quasi tutti i pazienti (98%) che hanno sofferto di iperemia non hanno interrotto la terapia in seguito a tale evento.

Negli studi clinici di fase III di durata da 6 a 12 mesi, l'iperemia è diminuita nel tempo. Nel corso di 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 segnalati effetti indesiderati gravi di tipo oftalmico o sistemico correlati a travoprost. L'effetto indesiderato correlato al trattamento più frequentemente segnalato con travoprost è stato l'iperpigmentazione dell'iride (29,5%) (vedere paragrafo 4.4). L'iperemia oculare valutata come correlata all'uso di travoprost è stata segnalata con un'incidenza del 10,0% con il 2% dei pazienti che hanno segnalato l'iperemia dell'occhio che hanno interrotto la partecipazione allo studio a causa di tale effetto indesiderato.

I seguenti effetti indesiderati sono stati ritenuti correlati al trattamento con travoprost (conservato con benzalconio cloruro) in monoterapia, e sono classificati secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($> 1/100$, $< 1/10$), non comune ($> 1/1.000$, $\leq 1/100$), raro ($> 1/10.000$, $\leq 1/1.000$) o molto raro ($\leq 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Travoprost (conservato con benzalconio cloruro)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine Preferito
--------------------------------------	-----------	-------------------

Agenzia Italiana del Farmaco

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	cheratite puntata, infiammazione della camera anteriore, dolore oculare, fotofobia, secrezione oculare, fastidio oculare, diminuzione dell'acuità visiva, visione offuscata, secchezza oculare, prurito oculare, aumento della lacrimazione, eritema della palpebra, edema delle palpebre, crescita delle ciglia, alterazione del colore delle ciglia
	Non comune	erosione della cornea, uveite, cheratite, infiammazione oculare, fotopsia, blefarite, edema congiuntivale, visione con alone, congiuntivite, follicoli della congiuntiva, ipoestesia oculare, meibomite, ectropion, pigmentazione della camera anteriore, midriasi, cataratta, croste del margine palpebrale, astenopia
Patologie cardiache	Non comune	frequenza cardiaca irregolare, palpitazioni, frequenza cardiaca ridotta
Patologie vascolari	Non comune	pressione arteriosa ridotta, pressione arteriosa aumentata, ipotensione, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e Mediastiniche	Non comune	dispnea, asma, patologia respiratore, dolore orofaringeo, tosse, disfonia, congestione nasale, irritazione della gola
Patologie gastrointestinali	Non comune	ulcera peptica riattivata, disturbi gastrointestinali, stitichezza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	iperpigmentazione della cute (perioculare)
	Non comune	dermatite allergica, edema periorbitale, dermatite da contatto, eritema, rash cutaneo, alterazione del colore dei capelli, struttura dei capelli anormale, ipertricosi, madarosi
Patologie del sistema	Non	dolore muscoloscheletrico

muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	comune	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	astenia, malessere

Eventi avversi accertati in seguito all'esperienza post-marketing che non sono stati segnalati precedentemente negli studi clinici con travoprost in monoterapia comprendono i seguenti:

Oculari: edema maculare (vedere anche paragrafo 4.4), occhi infossati.
Sistemici: bradicardia, tachicardia, asma aggravata, vertigini, tinnito, aumento del PSA, crescita dei capelli anormale.

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. E' improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico o che sia associato a tossicità. Un sovradosaggio topico di BRUNITRAV può essere rimosso dallo/dagli 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 F2 α , 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 circa due ore 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 associazione a timololo 0.5% e dati limitati con brimonidine 0.2% che hanno dimostrato un effetto additivo di Travoprost con questi farmaci per il glaucoma. Non sono disponibili dati clinici su un uso concomitante con altri farmaci oculari ipotensivi.

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 di natura chimica esterea. E' 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 BRUNITRAV. Le concentrazioni nell'umore acqueo declinavano con una emivita di circa 1,5 ore.

Distribuzione

Dopo somministrazione topica oculare di BRUNITRAV in volontari sani si è 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 F2 α 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. BRUNITRAV è stato studiato in pazienti con compromissione epatica da leggera a grave e in pazienti con danno renale da leggero a grave (clearance della creatinina fino a 14 ml/min). Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio 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 nelle scimmie, a concentrazioni fino a 0,012% due volte al giorno per un anno nell'occhio destro, non ha comportato tossicità sistemica.

Studi sulla tossicità riproduttiva sono stati effettuati su ratti, topi e conigli per via sistemica. I risultati sono legati ad 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, in presenza di un'esposizione da 1,2 a 6 volte superiore all'esposizione clinica (fino a 25 pg/ml), hanno dimostrato un forte effetto di riduzione del numero dei feti con un'alta percentuale nei ratti e nei topi (concentrazioni plasmatiche di 180 pg/ml e 30 pg/ml, rispettivamente).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Macrogol-15-idrossistearato
Trometamolo
Acido borico
EDTA disodico
Mannitolo
Idrossido di sodio e / o acido cloridrico (per regolare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

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

6.3 Periodo di validità

Non aperto: 2 anni .

Eliminare 4 settimane dopo la prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flacone nel contenitore esterno.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in Polipropilene con contagocce LDPE e tappo HDPE .
Ogni contenitore contagocce contiene 2.5 ml di soluzione.

Le scatole contengono 1 o 3 flaconi da 2.5 ml di collirio, soluzione.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bruschettini s.r.l., via Isonzo, 6 - 16147 Genova

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

043353010 - "40 Microgrammi/MI Collirio, Soluzione" 1 Flacone In Pp Da 2,5 MI
Con Contagocce In Ldpe

043353022 - "40 Microgrammi/MI Collirio, Soluzione" 3 Flaconi In Pp Da 2,5 MI
Con Contagocce In Ldpe

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: (DD month YYYY)

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO