

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Travoprost/Timololo Teva 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 40 microgrammi di travoprost e 5 mg di timololo (come timololo maleato).

Eccipiente con effetto noto:

Ogni ml di soluzione contiene 0,15 mg di benzalconio cloruro e 5 mg di macrogol glicerolo idrossistearato (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione (collirio).

Soluzione chiara, incolore.

pH: 5,5-7,0

Osmolarità: 252-308 mOsmol/Kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Travoprost/Timololo Teva è indicato negli adulti per la riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare che non rispondono in maniera sufficiente ai beta-bloccanti topici o agli analoghi delle prostaglandine (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli adulti, inclusa la popolazione anziana

Il dosaggio è di una goccia di Travoprost/Timololo Teva nel sacco congiuntivale dell'/degli occhio/occhi affetto/i una volta al giorno, al mattino o alla sera. Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora.

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

Popolazioni speciali

Compromissione epatica e renale

Non sono stati condotti studi sull'uso di Travoprost/Timololo Teva o colliri contenenti 5 mg/ml di timololo in pazienti con compromissione epatica o 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). Non è stato necessario alcun aggiustamento posologico in questi pazienti.

È improbabile che il trattamento di pazienti con Travoprost/Timololo Teva con compromissione epatica o renale richieda un aggiustamento posologico (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Travoprost/Timololo Teva nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni di età. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso oftalmico.

Il paziente deve rimuovere l'involucro protettivo esterno immediatamente prima di utilizzare il medicinale. Per impedire la contaminazione della punta del flacone contagocce e della soluzione, porre attenzione a non toccare con la punta del flacone le palpebre, le aree circostanti o altre superfici.

L'assorbimento sistemico viene ridotto occludendo il condotto naso-lacrimale o chiudendola palpebra per 2 minuti. Questo può risultare in una riduzione degli effetti indesiderati sistemici ed in un aumento dell'attività locale (vedere paragrafo 4.4).

Se si stanno utilizzando più medicinali oftalmici per uso topico, questi devono essere somministrati a distanza di almeno cinque minuti.

Quando Travoprost/Timololo Teva viene usato in sostituzione di un altro medicinale oftalmico anti-glaucoma, si deve interrompere la somministrazione dell'altro medicinale e iniziare la terapia con Travoprost/Timololo Teva il giorno successivo.

I pazienti devono essere istruiti a rimuovere le lenti a contatto morbide prima dell'applicazione di Travoprost/Timololo Teva e di attendere 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di metterle nuovamente (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad altri beta-bloccanti.
- Malattia reattiva delle vie aeree, incluse asma bronchiale o un'anamnesi di asma bronchiale, pneumopatia ostruttiva cronica grave.
- Bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, incluso blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pacemaker. Insufficienza cardiaca manifesta, shock cardiogeno.
- Rinite allergica grave e distrofie corneali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti sistemici

Come altre sostanze oftalmiche per uso topico, travoprost e timololo vengono assorbiti per via sistemica. A causa della componente beta-adrenergica, timololo, si possono verificare gli stessi effetti indesiderati cardiovascolari, polmonari ed altre reazioni avverse osservate con i medicinali beta-bloccanti adrenergici sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache

In pazienti con malattie cardiovascolari (per esempio cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) ed ipotensione, la terapia con i beta-bloccanti deve essere valutata criticamente

e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati per individuare segnali di peggioramento di tali malattie e reazioni avverse.

A causa dell'effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

Patologie vascolari

I pazienti con gravi alterazioni/disturbi della circolazione periferica (per esempio gravi forme di malattia di Raynaud o di sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie

Sono state riportate reazioni respiratorie, inclusa morte dovuta a broncospasmo in pazienti con asma, a seguito di somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici.

In pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) da lieve a moderata, Travoprost/Timololo Teva deve essere usato con cautela e solo se il beneficio potenziale supera il rischio potenziale.

Ipoglicemia/diabete

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o in pazienti affetti da diabete labile, in quanto i beta-bloccanti possono mascherare i segni ed i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

Debolezza muscolare

È stato riportato che i medicinali beta-bloccanti adrenergici incrementano la debolezza muscolare coincidente con alcuni sintomi miastenici (ad es. diplopia, ptosi e debolezza generalizzata).

Malattie corneali

I beta-bloccanti oftalmici possono causare secchezza oculare. I pazienti con malattie corneali devono essere trattati con cautela.

Distacco di coroide

Il distacco di coroide è stato riportato con la somministrazione di terapia inibente la produzione dell'umore acqueo (per esempio timololo, acetazolamide) in seguito a procedure di filtrazione.

Altri agenti beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti sistemici noti dei beta-bloccanti possono essere potenziati quando il timololo viene somministrato a pazienti che ricevono già un medicinale beta-bloccante sistemico. La risposta di tali pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso topico di due agenti beta-bloccanti adrenergici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Anestesia chirurgica

Le preparazioni oftalmologiche beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici beta-agonisti dell'adrenalina, ad esempio. L'anestesiologo deve essere informato quando il paziente sta assumendo timololo.

Ipertiroidismo

I beta-bloccanti possono mascherare i segni dell'ipertiroidismo.

Contatto cutaneo

Le prostaglandine e gli analoghi delle prostaglandine sono sostanze biologicamente attive che potrebbero essere assorbite attraverso la cute. 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 contatto accidentale con una quantità abbondante contenuta nel flacone, sciacquare accuratamente ed immediatamente l'area esposta.

Reazioni anafilattiche

Durante il trattamento con beta-bloccanti, i pazienti con un'anamnesi di atopica o di grave reazione anafilattica causata da allergeni di varia natura possono essere più reattivi all'esposizione ripetuta a tali allergeni e possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina impiegate per il trattamento di reazioni anafilattiche.

Terapia concomitante

Il timololo può interagire con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

L'uso topico di due prostaglandine non è raccomandato.

Effetti oculari

Travoprost può indurre un graduale cambiamento del colore dell'iride aumentando il numero di melanosomi (granuli di pigmento) nei melanociti. Prima dell'inizio del trattamento i pazienti devono essere informati circa la possibilità di cambiamento permanente del colore dell'occhio. Il trattamento unilaterale può causare 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. Questo cambiamento di colore dell'occhio è stato notato soprattutto in pazienti con iridi di colore disomogeneo, ad es. blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone; è stato tuttavia osservato anche in pazienti con occhi marroni. Di solito la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica dell'occhio interessato, ma tutta o parte dell'iride finisce per tendere al marrone. Dopo la sospensione del trattamento non si è riscontrata un'ulteriore pigmentazione marrone dell'iride.

In studi clinici controllati, è stata riportata una pigmentazione progressivamente più scura della cute nella zona peri-orbitale e/o palpebrale in associazione all'uso di travoprost.

Con gli analoghi delle prostaglandine sono state osservate modifiche peri-orbitali e della palpebra, incluso un aumento del solco palpebrale.

Travoprost può indurre cambiamenti graduali nelle ciglia dell'(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 travoprost determina un leggero allargamento della fessura palpebrale. Questo effetto, tuttavia, non è stato osservato durante gli studi clinici ed è considerato specie specifico.

Non c'è esperienza sull'uso di travoprost/timololo nelle infiammazioni oculari né nei glaucomi neovascolari, ad angolo chiuso, ad angolo stretto o congeniti, e vi è 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 stato riportato edema maculare durante il trattamento con analoghi delle prostaglandine $F_{2\alpha}$. Si raccomanda cautela nell'utilizzo di Travoprost/Timololo Teva 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.

In pazienti con fattori accertati di predisposizione al rischio di irite/uveite ed in pazienti con infiammazione intraoculare attiva, Travoprost/Timololo Teva deve essere utilizzato con cautela.

Eccipienti

Travoprost/Timololo Teva contiene benzalconio cloruro, una sostanza che può causare irritazione oculare

Eviti il contatto con lenti a contatto morbide. Rimuova le lenti a contatto prima dell'applicazione e attenda almeno 15 minuti prima di reinserirle. Noto per scolorire le lenti a contatto morbide (vedere paragrafo 4.2).

È stato riportato che il benzalconio cloruro, comunemente utilizzato come sostanza conservante nei medicinali oftalmici, è in grado di causare cheratopatia puntata e/o cheratopatia tossico ulcerativa. Si richiede un attento monitoraggio nei pazienti affetti da secchezza oculare che utilizzano il prodotto frequentemente o per periodi prolungati, o nei casi in cui la cornea sia compromessa.

Travoprost/Timololo Teva contiene macroglicerolo idrossistearato che può causare reazioni cutanee locali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione specifici tra medicinali con travoprost o timololo.

Esiste la possibilità di ottenere effetti additivi quali ipotensione e/o bradicardia marcata quando una soluzione oftalmica di beta-bloccante viene somministrata contemporaneamente con calcio antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina.

La reazione ipertensiva data dall'improvvisa eliminazione della clonidina può essere potenziata quando si assumono beta-bloccanti.

È stato osservato un potenziamento del beta-blocco sistemico (per esempio riduzione della frequenza cardiaca, depressione) durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (per esempio chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo.

Occasionalmente è stata riportata midriasi in seguito all'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemico dei medicinali antidiabetici. I beta-bloccanti possono mascherare segni e sintomi di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Travoprost/Timololo Teva non deve essere utilizzato in donne in età fertile, a meno che non stiano adottando misure contraccettive adeguate (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Travoprost ha effetti farmacologici dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato.

I dati sull'uso di travoprost/timololo o dei singoli componenti in donne in stato di gravidanza non sono disponibili o sono limitati. Il timololo non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti malformativi ma mostrano un rischio di ritardo nella crescita intra-uterina quando i beta-bloccanti vengono somministrati per via orale. Inoltre, quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al momento del parto, nei neonati sono stati osservati segni e sintomi degli effetti dei beta-bloccanti (per esempio bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia). Se Travoprost/Timololo Teva è somministrato fino al momento del parto, il neonato deve essere attentamente monitorato nei primi giorni di vita.

Travoprost/Timololo Teva non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Allattamento

Non è noto se il travoprost somministrato in forma di collirio viene escreto nel latte materno umano. Studi condotti sugli animali hanno mostrato che travoprost e metaboliti sono escreti nel latte materno. Il timololo viene escreto nel latte materno e può potenzialmente causare gravi reazioni avverse nel bambino durante l'allattamento. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di somministrazione del timololo in forma di collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti da causare sintomi clinici di beta-blocco nel bambino. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2. Si sconsiglia l'utilizzo di Travoprost/Timololo Teva da parte di donne che allattano.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di travoprost/timololo sulla fertilità nell'uomo. Studi condotti sugli animali con dosi di travoprost o timololo 250 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo per uso oftalmico, non hanno evidenziato effetti sulla fertilità.

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

Travoprost/Timololo Teva non ha effetti, se non minimi, sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Come per tutti i colliri, può verificarsi un temporaneo offuscamento della visione o altri disturbi visivi. Se si manifesta un offuscamento della visione dopo l'instillazione, il paziente dovrà attendere che la visione torni chiara prima di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici condotti su 2.170 pazienti trattati con travoprost/timololo, la reazione avversa più frequentemente riportata, correlata con il trattamento, è stata l'iperemia oculare (12,0%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate nella seguente tabella sono state osservate nel corso di studi clinici o durante l'esperienza post-marketing. Esse sono ordinate in accordo alla classificazione per sistemi e organi e classificate secondo la seguente convenzione: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto rare ($< 1/10.000$) o non note (non possono essere stabilite sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Non comuni	Ipersensibilità.
Disturbi psichiatrici	Rare	Nervosismo
	Non note	Depressione
Patologie del sistema nervoso	Non comuni	Capogiro, cefalea
	Non note	Accidente cerebrovascolare, sincope, parestesia
Patologie dell'occhio	Molto comuni	Iperemia oculare
	Comuni	Cheratite puntata, dolore oculare, disturbo visivo, visione offuscata, occhio secco, prurito oculare, fastidio oculare, irritazione dell'occhio
	Non comuni	Cheratite, irite, congiuntivite, infiammazione della camera anteriore, blefarite, fotofobia, acuità visiva ridotta, astenopia, tumefazione degli occhi, lacrimazione aumentata, eritema della palpebra, crescita delle ciglia, allergia oculare, edema congiuntivale, edema delle palpebre

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
	Rare	Erosione della cornea, meibomite, emorragia congiuntivale, croste del margine palpebrale, trichiasi, distichiasi
	Non note	Edema maculare, ptosi palpebrale, disturbo corneale
Patologie cardiache	Non comuni	Bradycardia
	Rare	Aritmia, battito cardiaco irregolare
	Non note	Insufficienza cardiaca, tachicardia, dolore toracico, palpitazioni
Patologie vascolari	Non comuni	Iperensione, ipotensione
	Non note	Edema periferico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comuni	Dispnea, perdita retronasale
	Rare	Disfonia, broncospasmo, tosse, irritazione della gola, dolore orofaringeo, fastidio nasale
	Non note	Asma
Patologie gastrointestinali	Non note	Disgeusia
Patologie epatobiliari	Rare	Alanina amminotransferasi aumentata, aspartato amminotransferasi aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni	Dermatite da contatto, ipertricosi
	Rare	Orticaria, alterazione del colore della cute, alopecia, iperpigmentazione della cute (in area perioculare)
	Non note	Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Rare	Dolore agli arti
Patologie renali e urinarie	Rare	Cromaturia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Rare	Sete, stanchezza

Ulteriori reazioni avverse che sono state osservate con uno dei principi attivi e che possono potenzialmente verificarsi con Travoprost/Timololo Teva.

Travoprost

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse al farmaco
Patologie dell'occhio	Uveite, disturbo congiuntivale, follicoli congiuntivali, iperpigmentazione dell'iride
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Esfoliazione della cute

Timololo

Come altri medicinali oftalmici applicati localmente, il timololo è assorbito nella circolazione sistemica. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli rilevati con agenti beta-bloccanti sistemici. Ulteriori reazioni avverse includono reazioni riscontrate nella classe dei beta-bloccanti oftalmici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse al farmaco
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche sistemiche, inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, prurito, anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse al farmaco
Disturbi psichiatrici	Insonnia, incubi, perdita di memoria
Patologie del sistema nervoso	Ischemia cerebrale, aumento di segni e sintomi della miastenia grave
Patologie dell'occhio	Segni e sintomi di irritazione oculare (ad es. bruciore, dolore pungente, prurito, lacrimazione, arrossamento), distacco di corioide dopo chirurgia di filtrazione (vedere paragrafo 4.4), sensibilità corneale ridotta, diplopia
Patologie cardiache	Dolore toracico, palpitazioni, edema, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare, arresto cardiaco
Patologie vascolari	Fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Broncospasmo (prevalentemente in pazienti con pre-esistente patologia broncospastica)
Patologie gastrointestinali	Disgeusia, nausea, dispepsia, diarrea, bocca secca, dolore addominale, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia
Disturbi al sistema riproduttivo ed alla mammella	Disfunzione sessuale, libido diminuita
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

È improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico con Travoprost/Timololo Teva o che sia associato a tossicità.

In caso di ingestione accidentale, i sintomi di sovradosaggio da beta-blocco sistemico possono includere bradicardia, ipotensione, broncospasmo e insufficienza cardiaca.

In caso di sovradosaggio di Travoprost/Timololo Teva, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il timololo non è facilmente dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici. Preparati anti-glaucoma e miotici. Codice ATC: S01ED51.

Meccanismo d'azione

Travoprost/Timololo Teva contiene due principi attivi: travoprost e timololo maleato. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare con meccanismi d'azione complementari e l'effetto combinato risulta in una riduzione della pressione intraoculare maggiore rispetto a quella indotta dai componenti somministrati singolarmente.

Travoprost, un analogo della prostaglandina F_{2α}, è un agonista completo altamente selettivo e con un'alta affinità per il recettore FP delle prostaglandine, 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 entro 2 ore circa dalla somministrazione e l'effetto massimo è raggiunto dopo 12 ore. Una riduzione significativa della pressione intraoculare può essere mantenuta per periodi superiori alle 24 ore con una dose singola.

Il timololo è un agente bloccante adrenergico non selettivo che non ha attività simpaticomimetica intrinseca, sedativa diretta a livello del miocardio o stabilizzante di membrana. Studi di tonografia e fluorofotometria sull'uomo indicano che la sua azione predominante è correlata con una riduzione della formazione di umore acqueo e un leggero aumento della facilità di deflusso.

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).

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici

In uno studio clinico controllato della durata di dodici mesi, in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare con un valore basale medio di PIO compreso tra 25 e 27 mmHg, la riduzione media della pressione intraoculare di travoprost/timololo somministrato una volta al giorno al mattino, è risultata compresa tra 8 e 10 mmHg. La non inferiorità di travoprost/timololo confrontato con latanoprost 50 microgrammi/ml + timololo 5 mg/ml nella riduzione della pressione intraoculare media è stata dimostrata a tutti i tempi in tutte le visite.

In uno studio clinico controllato della durata di tre mesi condotto su pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare con un valore basale medio di PIO compreso tra 27 e 30 mmHg, la riduzione media della pressione intraoculare data da travoprost/timololo, somministrato una volta al giorno al mattino, è risultata compresa tra 9 e 12 mmHg e fino a 2 mmHg, superiore rispetto a quella di travoprost 40 microgrammi/ml somministrato una volta al giorno alla sera e da 2 a 3 mmHg, superiore a quella di timololo 5 mg/ml somministrato due volte al giorno. Rispetto al travoprost, in tutte le visite effettuate nel corso dello studio, è stata osservata una riduzione statisticamente superiore della pressione intraoculare media al mattino (8 del mattino–24 ore dopo l'ultima dose di travoprost/timololo).

In due studi clinici controllati della durata di tre mesi condotti su pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare con un valore basale medio di pressione intraoculare compreso tra 23 e 26 mmHg, la riduzione della pressione intraoculare media di travoprost/timololo somministrato una volta al giorno al mattino, è risultata compresa tra 7 e 9 mmHg. Le riduzioni della pressione intraoculare media non erano inferiori, sebbene numericamente minori, rispetto a quelle ottenute con terapia concomitante con travoprost 40 mcg/ml somministrato una volta al giorno alla sera e di timololo 5 mg/ml somministrato una volta al giorno al mattino.

I criteri di inclusione adottati erano comuni in tutti gli studi, ad eccezione del criterio relativo al valore di PIO d'ingresso ed alla risposta a precedenti terapie per la riduzione della PIO. Lo sviluppo clinico di travoprost/timololo ha incluso sia pazienti naive che in terapia. Non è stata inserita tra i criteri d'inclusione l'insufficiente risposta alla monoterapia.

I dati esistenti indicano che la somministrazione alla sera potrebbe avere alcuni vantaggi in termini di riduzione della pressione intraoculare media. Nel prescrivere una dose al mattino piuttosto che alla sera si deve tenere conto della praticità per il paziente nonché della sua probabilità di adesione al trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Travoprost e timololo sono assorbiti attraverso la cornea. Travoprost è un profarmaco che, nella cornea, subisce una rapida idrolisi dell'estere per ottenere l'acido libero attivo. Dopo la somministrazione di una dose al giorno di travoprost/timololo per 3 giorni, in soggetti sani (N=15), l'acido libero di travoprost non era quantificabile nei campioni di plasma prelevati dalla maggioranza dei soggetti (80%) e non era rilevabile in alcun campione un'ora dopo la somministrazione. Quando misurabili ($\geq 0,01$ ng/ml, il limite di quantificazione dell'analisi), le concentrazioni erano comprese tra 0,011 e 0,020 ng/ml. Allo stato stazionario la Cmax media del timololo era pari a 0,692 ng/ml e il Tmax era circa 1 ora dopo la somministrazione della dose singola giornaliera di travoprost/timololo.

Distribuzione

L'acido libero di travoprost può essere misurato nell'umore acqueo degli animali durante le prime ore e nel plasma umano solo durante la prima ora dopo la somministrazione oculare di travoprost/timololo. Il timololo può essere misurato nell'umore acqueo umano dopo la somministrazione oculare di timololo e nel plasma fino a 12 ore dopo la somministrazione oculare di travoprost/timololo.

Biotrasformazione

Il metabolismo è la principale via di eliminazione sia di travoprost che dell'acido libero attivo. Le vie metaboliche sistemiche sono parallele a quelle della prostaglandina endogena $F_{2\alpha}$ che sono caratterizzate dalla riduzione del doppio legame 13–14, dall'ossidazione dell'idrossile in posizione 15 e dalle scissioni β -ossidative della parte superiore della catena laterale.

Il timololo è metabolizzato tramite due vie. Una via produce una catena laterale etanolamminica sull'anello tiadiazolico e l'altra genera una catena laterale etanolica sull'atomo di azoto della morfolina ed una seconda catena laterale simile con un gruppo carbonile adiacente all'azoto. Il $t_{1/2}$ del timololo nel plasma è 4 ore dopo la somministrazione oculare di travoprost/timololo.

Eliminazione

L'acido libero di Travoprost e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente per via renale. Meno del 2% di una dose oculare di travoprost è stato ritrovato nelle urine sotto forma di acido libero. Il timololo e i suoi metaboliti sono escreti principalmente per via renale. Circa il 20% di una dose di timololo è escreto immodificato nelle urine e il resto viene escreto nelle urine sotto forma di metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nelle scimmie, è stato dimostrato che la somministrazione di travoprost/timololo due volte al giorno induce un incremento della fessura palpebrale ed un aumento della pigmentazione dell'iride simili a quelli osservati con la somministrazione oculare di prostanoïdi.

Travoprost

La somministrazione oculare topica di travoprost nelle scimmie a concentrazioni fino a 0,012% nell'occhio destro, due volte al giorno per un anno, non ha prodotto alcun risultato in termini di tossicità sistemica.

Studi sulla tossicità riproduttiva con travoprost per via sistemica, sono stati effettuati su ratti, topi e conigli. Le conclusioni mostrano una correlazione tra l'attività agonista del recettore FP nell'utero e mortalità embrionale precoce, perdita dopo l'impianto, fetotossicità. La somministrazione sistemica di travoprost a dosi superiori a 200 volte la dose clinica, in femmine di ratto gravide, durante il periodo di organogenesi, ha comportato un aumento dell'incidenza di malformazioni. Nel fluido amniotico e nei tessuti fetali di femmine di ratto gravide, a cui è stato somministrato ^3H -travoprost, sono stati riscontrati bassi livelli di radioattività. Studi sulla riproduzione e sullo sviluppo hanno mostrato un effetto marcato sulla perdita del feto con un'elevata frequenza osservata nei ratti e nei topi (180 pg/ml e 30 pg/ml di plasma, rispettivamente) a esposizioni da 1,2 a 6 volte l'esposizione clinica (fino a 25 pg/ml).

Timololo

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo dovuti all'uso di timololo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva con timololo hanno mostrato un ritardo dell'ossificazione fetale in ratti senza alcun effetto avverso sullo sviluppo post-natale (7.000 volte la dose clinica) e un aumento di riassorbimenti fetali nei conigli (14.000 volte la dose clinica).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Macrogol glicerolo idrossistearato
Trometamolo
Disodio edetato
Acido borico (E284)
Mannitolo (E421)
Sodio idrossido (E524) (per adattamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Eliminare 4 settimane dopo la prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 5 ml in polipropilene con erogatore in LDPE, incolore, e tappo in HDPE/LDPE, di colore bianco opaco, provvisto di sigillo antimanomissione. Ogni flacone è inserito in un involucro. Ogni flacone contiene 2,5 ml di soluzione.

Confezione contenente 1, 3 o 6 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

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4
20123 – Milano

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

045377013 - "40 microgrammi/ml + 5 mg/ml Collirio, Soluzione" 1 Flaconcino in Ldpe da 2,5 ml
045377025 - "40 microgrammi/ml + 5 mg/ml Collirio, Soluzione" 3 Flaconcini in Ldpe da 2,5 ml
045377037 - "40 microgrammi/ml + 5 mg/ml Collirio, Soluzione" 6 Flaconcini in Ldpe da 2,5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco