

## 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 adulti con ipertensione oculare o con glaucoma ad angolo aperto (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti pediatriche da 2 mesi a <18 anni di età con ipertensione oculare o glaucoma pediatrico (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Uso negli adulti, inclusa la popolazione anziana

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).

Se si salta una dose, il trattamento deve continuare con la dose successiva come programmato. La dose non deve superare una goccia al giorno nell'occhio(i) malato(i).

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

### 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 (vedere paragrafo 5.2).

### Popolazione pediatrica

TRAVOPROST DOC Generici può essere utilizzato in pazienti pediatrici da 2 mesi a <18 anni di età alla stessa posologia degli adulti. Comunque, i dati raccolti nel gruppo con età compresa tra 2 mesi e < di 3 anni (9 pazienti) sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza e l'efficacia di travoprost nei bambini di età inferiore a 2 mesi non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Per uso oftalmico.

Per pazienti che indossano lenti a contatto, fare riferimento al paragrafo 4.4.

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 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Cambiamento del colore dell'iride

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.

#### Cambiamenti nella zona periorbitale e palpebrale

In studi clinici controllati, è stato riportato un colorito progressivamente più scuro della zona periorbitale e/o palpebrale in associazione all'uso di travoprost nello 0,4% dei pazienti. I cambi della zona periorbitale e palpebrale, incluso un aumento del solco palpebrale, sono stati osservati anche con gli analoghi delle prostaglandine.

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. TRAVOPROST DOC Generici deve quindi essere utilizzato con cautela in pazienti con infiammazione intraoculare in atto.

#### Pazienti afachici

È stato riportato edema maculare durante il trattamento con analoghi della prostaglandina F2a. 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.

#### Irite/uveite

In pazienti con fattori accertati di predisposizione al rischio di irite/uveite, TRAVOPROST DOC Generici deve essere utilizzato con cautela.

#### Contatto con la pelle

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

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.

#### Eccipienti

TRAVOPROST DOC Generici contiene benzalconio cloruro che può causare 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.

È stato riportato che il benzalconio cloruro causa irritazione dell'occhio, sintomi da occhio secco e può colpire il film lacrimale e la superficie della cornea. Deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con occhio secco e nei pazienti la cui cornea può essere compromessa.

I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.

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

#### Popolazione pediatrica

I dati di efficacia e sicurezza nel gruppo di età compresa tra 2 mesi e < di 3 anni (9 pazienti) sono limitati (vedere paragrafo 5.1). Non sono disponibili dati per bambini di età inferiore a 2 mesi.

Nei bambini di età inferiore a 3 anni che soffrono principalmente di GCP (glaucoma congenito primario), la chirurgia (es. trabeculotomia/goniotomia) rimane il trattamento di prima scelta.

Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'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 collirio sia 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.

##### Fertilità

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

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

Travoprost non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, tuttavia, 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.

### **8 Effetti indesiderati**

#### **Riassunto del profilo di sicurezza**

In studi clinici con travoprost, le reazioni avverse più comuni sono state iperemia oculare e iperpigmentazione dell'iride, verificatesi approssimativamente nel 20% e 6% dei pazienti rispettivamente.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), o non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono state ottenute da studi clinici e dati post-marketing con travoprost.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	ipersensibilità, allergia stagionale
Disturbi psichiatrici	Non nota	depressione, ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
	Raro	disgeusia, capogiri, difetto del campo visivo
Patologie dell'occhio	Molto comune	iperemia oculare
	Comune	iperpigmentazione dell'iride, dolore oculare, fastidio oculare, occhio secco, prurito oculare, irritazione oculare
	Non comune	erosione corneale, uveite, irite, infiammazione della camera anteriore, cheratite, cheratite puntata, fotofobia, secrezione oculare, blefarite, eritema della palpebra, edema periorbitale, prurito palpebrale, riduzione dell'acuità visiva, visione offuscata, aumento della lacrimazione, congiuntivite, ectropion, cataratta, formazione di croste sul margine della palpebra, crescita delle ciglia
	Raro	iridociclite, herpes simplex oftalmico, infiammazione oculare, fotopsia, eczema delle palpebre, edema congiuntivale, visione con aloni, follicoli congiuntivali, ipoestesia oculare, trichiasi, meibomite, pigmentazione della camera anteriore, midriasi, astenopia, iperpigmentazione delle ciglia, ispessimento delle ciglia
	Non nota	edema maculare, approfondimento del solco palpebrale
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	vertigine, tinnito
Patologie cardiache	Non comune	palpitazioni
	Raro	battito cardiaco irregolare, diminuzione del battito cardiaco
	Non nota	dolore toracico, bradicardia, tachicardia, aritmia
Patologie vascolari	Raro	riduzione della pressione diastolica, aumento della pressione sanguigna sistolica, ipotensione, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	tosse, congestione nasale, irritazione della gola
	Raro	dispnea, asma, disturbi respiratori, dolore orofaringeo, disfonia, rinite allergica, secchezza nasale
	Non nota	asma aggravata, epistassi
Patologie gastrointestinali	Raro	recidive di ulcera peptica, disturbi gastrointestinali, stitichezza, bocca secca
	Non nota	diarrea, dolore addominale, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	iperpigmentazione cutanea (perioculare), alterazione del colore della cute, struttura dei capelli anormale, ipertricosi
	Raro	dermatite allergica, dermatite da contatto, eritema, rash cutaneo, cambiamento di colore dei capelli, madarosi
	Non nota	prurito, crescita dei capelli anormale
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	dolore muscoloscheletrico, artralgia
Patologie renali e urinarie	Non nota	disuria, incontinenza urinaria

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2020

Esclusa dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AMC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

### Popolazione pediatrica

In uno studio di fase 3 della durata di 3 mesi e in uno studio di farmacocinetica della durata di 7 giorni, in cui sono stati arruolati 102 pazienti pediatrici esposti a travoprost, la tipologia e le caratteristiche delle reazioni avverse riportate sono state simili a quelle già osservate nei pazienti adulti. Anche i profili di sicurezza a breve termine nelle diverse sottopopolazioni pediatriche sono stati simili (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse più frequenti riportate nella popolazione pediatrica sono state iperemia oculare (16,9%) e crescita delle ciglia (6,5%). In uno studio simile della durata di 3 mesi in pazienti adulti, tali eventi si sono verificati con un'incidenza dell'11,4% e 0,0%, rispettivamente.

Ulteriori reazioni avverse riportate in pazienti pediatrici in uno studio pediatrico della durata di 3 mesi (n= 77), confrontato con uno studio simile condotto negli adulti (n=185), sono state eritema della palpebra, cheratite, aumento della lacrimazione e fotofobia, tutte riportate come singoli eventi con un'incidenza dell'1,3% contro lo 0,0% riscontrato negli adulti.

### **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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

### **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.

### Efficacia e sicurezza clinica

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).

### Popolazione pediatrica

L'efficacia di travoprost nella popolazione pediatrica da 2 mesi a meno di 18 anni di età è stata dimostrata in uno studio clinico in doppio cieco della durata di 12 settimane che ha confrontato travoprost con timololo in 152 pazienti con diagnosi di ipertensione oculare o glaucoma pediatrico. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento con travoprost 0,004% una volta al giorno o timololo 0,5% (0,25% per soggetti di età inferiore a 3 anni) due volte al giorno. L'endpoint di efficacia primario era il cambiamento dei valori di pressione intraoculare (PIO) dal valore basale alla Settimana 12 dello studio. Le riduzioni medie della PIO nel gruppo con travoprost e in quello con timololo sono state simili (vedere Tabella 1).

Nei gruppi di età compresa tra 3 e < 12 anni (n=36) e tra 12 e < 18 anni (n=26), la riduzione media della PIO alla Settimana 12 nel gruppo di trattamento con travoprost è stata simile a quella nel gruppo in trattamento con timololo. La riduzione media della PIO alla Settimana 12 nel gruppo di età compresa tra 2 mesi e meno di 3 anni è stata 1,8 mmHg nel gruppo in trattamento con travoprost e 7,3 mmHg nel gruppo in trattamento con timololo. Le riduzioni della PIO per questo gruppo erano basate solo su 6 pazienti nel gruppo trattato con timololo e 9 pazienti nel gruppo trattato con travoprost. Tra questi 4 pazienti nel gruppo trattato con travoprost contro 0 in quello di timololo non hanno avuto una riduzione rilevante della PIO alla Settimana 12. Non ci sono dati disponibili nei bambini al di sotto di 2 mesi di età.

L'effetto sulla PIO è stato rilevato dopo la seconda settimana di trattamento ed è stato mantenuto in maniera costante per tutte le 12 settimane di durata dello studio per tutti i gruppi di età.

**Tabella 1 – Confronto della PIO media dal basale (mmHg) alla Settimana 12**

Travoprost		Timololo			
N	Media (ES)	N	Media (ES)	Differenza media <sup>a</sup>	(IC 95%)
53	-6.4	60	-5.8	-0.5	(-2.1, 1.0)
	(1.05)		(0.96)		

ES = Errore Standard; IC = Intervallo di Confidenza;  
<sup>a</sup>La differenza media è stata calcolata come Travoprost – Timololo. Le stime sono state basate sulle medie dei minimi quadrati derivate da un modello statistico che si basava sulle misurazioni della PIO correlate nei singoli pazienti (“within patients”) e in cui la diagnosi primaria e lo “strato” definito dai valori di PIO al basale erano compresi nel modello.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Travoprost è un profarmaco estere. 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/mL 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<sub>2α</sub> 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.

### Popolazione pediatrica

Uno studio di farmacocinetica in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 mesi e 18 anni ha dimostrato una esposizione molto bassa del sangue all'acido libero di travoprost, con concentrazioni che variavano da sotto i 10 pg/mL, cioè il limite di quantificazione del metodo per la titolazione (BLQ) a 54,5 pg/mL. In 4 precedenti studi di farmacocinetica nella popolazione adulta, le concentrazioni sistemiche dell'acido libero di travoprost sono variate da BLQ a 52,0 pg/mL. Mentre la maggior parte dei dati nel plasma nei vari studi non erano quantificabili, rendendo impossibili i confronti statistici dell'esposizione sistemica tra i gruppi di età, l'andamento complessivo mostra, in tutti i gruppi di età valutati, un'esposizione plasmatica all'acido libero di travoprost estremamente bassa in seguito a somministrazione topica di travoprost.

## **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 <sup>3</sup>H-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 osservata 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 glicerolo idrossistearato 40  
Trometamolo  
Disodio edetato  
Acido borico (E284)  
Mannitolo (E421)  
Idrossido di sodio per l'aggiustamento del pH  
Acqua per preparazioni iniettabili o acqua depurata

## **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

## **5 Natura e contenuto del contenitore**

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

Ogni flacone contiene 2,5 mL di soluzione.

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

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

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

Data della prima autorizzazione: Agosto 2014

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**