

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Umostil 40 microgrammi/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 40 microgrammi di travoprost.

Eccipiente(i) con effetto noto: ogni ml di soluzione contiene 0,15 mg di benzalconio cloruro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione chiara ed incolore.

Osmolarità: 260-315 mOsmol/kg

pH: 5.7-6.3

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Umostil è indicato per la 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

Dose raccomandata per gli adulti (inclusi gli anziani)

La dose è una goccia di Umostil nel sacco congiuntivale dell'occhio/i affetto/i, una volta al giorno. L'effetto ottimale si ottiene quando la dose viene somministrata la sera.

Dopo la somministrazione si raccomanda l'occlusione nasolacrimale o di chiudere delicatamente le palpebre. Questo può ridurre l'assorbimento sistemico dei prodotti medicinali somministrati per via oculare e causare una riduzione nelle reazioni avverse sistemiche.

Se si usa più di un farmaco oftalmico per via topica, i farmaci devono essere somministrati ad almeno 5 minuti di distanza l'uno dall'altro (vedere paragrafo 4.5).

Se si salta una dose, il trattamento deve essere continuato con la dose seguente come pianificato. La dose non deve eccedere una goccia al giorno per occhio/i affetto/i.

Quando Umostil viene usato in sostituzione di un altro farmaco oftalmico antiglaucoma, l'altro medicinale deve essere interrotto e il trattamento con Umostil deve essere iniziato il giorno successivo.

Popolazione pediatrica

Umostil può essere utilizzato in pazienti pediatriche da 2 mesi a < di 18 anni di età come nei pazienti degli adulti. Comunque, i dati raccolti nel gruppo di età compresa tra 2 mesi e < di 3 anni (9 pazienti) sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza e l'efficacia di Umostil in bambini di età inferiore a 2 mesi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione epatica e danno renale

Travoprost 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). In questi pazienti non è richiesto alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Per uso oculare

Per impedire la contaminazione di contagocce e soluzione, prestare attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con la punta del flacone 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 di impiego

Umostil può indurre un graduale cambiamento del colore degli occhi, aumentando il numero di melanosomi (granuli pigmentati) nei melanociti. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati della possibilità di un cambiamento permanente del colore degli occhi. Il trattamento unilaterale può causare un'eterocromia permanente. Non sono attualmente noti gli effetti a lungo termine sui melanociti né altre conseguenze derivanti da tale cambiamento. Il cambiamento nel colore dell'iride si presenta lentamente e può non essere evidente per mesi o anni. Il cambiamento nel colore degli occhi è stato rilevato principalmente in pazienti con iridi di colore misto, quali blu-marroni, grigi-marroni, giallo-marroni e verdi-marroni; tuttavia, è stato osservato anche in pazienti con occhi marroni. Tipicamente, la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde in modo concentrico verso la periferia degli occhi, ma tutta l'iride o parte di essa finisce per tendere al marrone. Dopo sospensione della terapia, non è stato osservato alcun ulteriore aumento della pigmentazione marrone dell'iride.

In studi clinici controllati, nello 0,4% dei pazienti è stato riportato un colorito progressivamente più scuro della zona cutanea periorbitale e/o delle palpebre, in associazione all'uso di travoprost. Umostil può causare un graduale cambiamento delle ciglia nell'occhio/negli occhi trattato/i; tali cambiamenti sono stati osservati in circa 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 non è attualmente noto, né lo sono le conseguenze a lungo termine.

Negli studi nella scimmia, travoprost collirio, soluzione 0.04 mg/ml ha dimostrato di causare un lieve aumento della fessura palpebrale. Tuttavia, tale effetto non è stato osservato durante gli studi clinici ed è considerato specie specifico.

Non si ha esperienza sull'uso di travoprost nelle patologie oculari infiammatorie né nel glaucoma neovascolare, ad angolo chiuso, ad angolo stretto o congenito; si ha solo esperienza limitata sull'uso nelle patologie oculari legate a disfunzioni tiroidee, nel glaucoma ad angolo aperto in pazienti pseudofachici e nel glaucoma pigmentario o pseudoesfoliativo. Umostil deve quindi essere utilizzato con cautela in pazienti con infiammazione intraoculare in fase attiva.

Si raccomanda cautela quando Umostil viene utilizzato nei pazienti afachici, pseudofachici con rottura della capsula posteriore o delle camere anteriori del cristallino, o nei pazienti con fattori di rischio noti per edema maculare cistoide.

Il contatto di Umostil con la cute deve essere evitato, poiché nel coniglio è stato dimostrato l'assorbimento transdermico di travoprost.

In pazienti con fattori di rischio noti predisponenti per irite/uveite, Umostil deve essere usato con cautela.

Le prostaglandine e i loro analoghi sono sostanze biologicamente attive che possono essere assorbite attraverso la cute. Le donne in gravidanza o che stanno cercando di iniziare una gravidanza devono prestare la dovuta cautela ed evitare l'esposizione diretta al contenuto del flacone. In caso di accidentale contatto con una quantità abbondante di soluzione contenuta nel flacone, sciacquare immediatamente ed in modo accurato l'area esposta.

Umostil contiene il conservante benzalconio cloruro che può causare irritazione ed è noto per decolorare le lenti a contatto morbide. Il contatto con le lenti a contatto morbide deve essere evitato. È stato riportato che il benzalconio cloruro causa cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica. Poiché Umostil contiene benzalconio cloruro, è richiesto un attento monitoraggio in caso di uso frequente o prolungato. I pazienti devono essere istruiti a togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di Umostil e di attendere 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di inserire di nuovo le lenti a contatto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con travoprost.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

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

Donne in età fertile/contraccezione

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

Gravidanza

Umostil ha effetti farmacologici dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. Umostil non deve essere usato durante la gravidanza, se non strettamente necessario.

Allattamento

Non è noto se travoprost, usato come collirio, venga escreto nel latte materno umano. Studi condotti su animali hanno dimostrato l'escrezione di travoprost e dei suoi metaboliti nel latte materno. L'uso di Umostil durante l'allattamento non è raccomandato.

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

Come con qualsiasi collirio, la visione temporaneamente offuscata o altri disturbi visivi temporanei possono influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In caso di offuscamento della visione dopo l'instillazione, il paziente deve attendere fino allo schiarimento della visione prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici con travoprost, le reazioni avverse più comuni sono state iperemia e iperpigmentazione dell'iride, verificatesi rispettivamente in circa il 20% ed il 6% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), o 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, le reazioni avverse sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono state ottenute da studi clinici e da dati post-marketing con travoprost.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, allergia stagionale
Disturbi psichiatrici	Non nota	Depressione, ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
	Raro	Capogiri, difetti del campo visivo, disgeusia
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 palpebrale, crescita delle ciglia
	Raro	Iridociclite, herpes simplex oftalmico, infiammazione oculare, fottopsia, eczema delle palpebre, edema congiuntivale, visione con aloni, follicoli congiuntivali, ipoestesia oculare, trichiasi, meibomianite, 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, battito cardiaco ridotto
	Non nota	Dolore toracico, bradicardia, tachicardia, aritmia
Patologie vascolari	Raro	Riduzione della pressione diastolica, aumento della pressione sistolica sanguigna, 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 della pelle (periorbitale), discolorazione della pelle, struttura dei capelli alterata, ipertricosi
	Raro	Dermatite allergica, dermatite da contatto, eritema, eruzione cutanea, cambiamenti nel 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 urinarie
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Astenia
Esami diagnostici	Non nota	Antigene prostatico-specifico aumentato

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 pediatriche 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 di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. E' improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico o che sia associato a tossicità. Un sovradosaggio topico di Umostil 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 F_{2α}, 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 2 ore circa dopo la somministrazione e l'effetto massimo è raggiunto dopo 12 ore. Con una dose singola si può mantenere una significativa riduzione della pressione intraoculare per periodi di tempo superiori a 24 ore.

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

Farmacologia secondaria

Nei conigli travoprost ha aumentato in misura significativa il flusso sanguigno alla testa del nervo ottico 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 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 una bassa esposizione sistemica 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_{2α} 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 per via renale. Travoprost collirio, soluzione 0.04 mg/ml 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Studi sulla tossicità riproduttiva sono stati effettuati su ratti, topi e conigli per via sistemica. I risultati mostrano un'attività agonista sul recettore FP nell'utero associata a mortalità embrionale precoce, perdita dopo l'impianto, fetotossicità. In femmine di ratto gravide, la somministrazione sistemica di travoprost a dosi superiori a 200 volte la dose clinica durante il periodo di organogenesi, ha comportato un aumento dell'incidenza di malformazioni. Sono stati misurati bassi livelli di radioattività nel liquido amniotico e nei tessuti fetali di ratte gravide trattate con ³H-travoprost. Studi sulla riproduzione e sullo sviluppo, 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
Sodio idrossido e/o acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non nota.

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

6.3 Periodo di validità

Flacone chiuso: 2 anni
Gettare 4 settimane dopo la prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone nella confezione.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione._

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polipropilene con contagocce in LDPE e tappo in HDPE.
Ogni contenitore contagocce contiene 2,5 ml di soluzione.

Confezioni da 1 flacone da 2,5 ml di collirio, soluzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FARMA GROUP S.r.l.
Via Strampelli, 18
63074 San Benedetto Del Tronto (AP)

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

AIC n. 045531011 - "40 MICROGRAMMI/ML COLLIRIO, SOLUZIONE" 1 FLACONE IN PP DA 2,5 ML CON CONTAGOCCE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO