

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IZBA 30 microgrammi/mL collirio, soluzione.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un mL di soluzione contiene 30 microgrammi di travoprost.

### Eccipienti con effetti noti

1 mL di soluzione contiene 7,5 mg di glicole propilenico e 2 mg di olio di ricino idrogenato poliossietilene 40 (HCO-40) (vedere paragrafo 4.4).

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Collirio, soluzione (collirio).

Soluzione limpida, incolore.

## **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 pediatrici, di età compresa tra 3 anni e meno di 18 anni, con ipertensione oculare o glaucoma pediatrico (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

*Usa negli adulti, inclusi gli anziani*

Il dosaggio è una goccia di travoprost nel sacco congiuntivale dello/gli occhio/i affetto/i, una volta al giorno. L'effetto ottimale viene ottenuto se la dose è somministrata la sera.

Dopo la somministrazione, si raccomanda l'occlusione nasolacrimale o la chiusura delicata della palpebra. Questo può ridurre l'assorbimento sistemico dei medicinali somministrati per via oftalmica e portare ad una diminuzione delle reazioni avverse sistemiche.

Se viene usato più di un medicinale topico oftalmico, i medicinali devono essere somministrati ad una distanza di tempo di almeno 5 minuti.

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.

Quando IZBA viene usato in sostituzione di un altro medicinale oftalmico antiglaucoma, interrompere la somministrazione dell'altro medicinale ed iniziare la terapia con IZBA il giorno successivo.

### *Insufficienza epatica e renale*

Travoprost 30 microgrammi/mL non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica o renale. Tuttavia, Travoprost 40 microgrammi/mL è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa e in pazienti con insufficienza renale da lieve a severa (clearance della creatinina fino a 14 mL/min). Non è necessaria alcuna modifica della dose in tali pazienti (vedere paragrafo 5.2). Di conseguenza, anche per la concentrazione di principio attivo più bassa non è prevista alcuna modifica della dose.

### *Popolazione pediatrica*

IZBA può essere utilizzato in pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e meno di 18 anni, con la stessa posologia degli adulti (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza e l'efficacia di IZBA nei bambini al di sotto di 3 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia per pazienti di età inferiore a 3 anni.

### Modo di somministrazione

Uso oftalmico.

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

Il paziente deve rimuovere l'involucro protettivo esterno immediatamente prima dell'uso. Per prevenire la contaminazione della punta del flacone e della soluzione, fare attenzione a non toccare con la punta del flacone le palpebre, le aree circostanti o altre superfici.

### **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**

#### Cambiamento del colore dell'iride

IZBA 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 qualunque altra conseguenza, sono attualmente sconosciuti. Il cambiamento del colore dell'iride avviene lentamente e può non essere notato per mesi o anni. Il cambiamento del colore degli occhi è stato notato principalmente in pazienti con iridi di colore misto, come ad es, blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone, verde-marrone; 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 può diventare più marrone. Non è stato osservato alcun ulteriore aumento della colorazione marrone dell'iride dopo interruzione della terapia.

#### Modifiche periorbitali e della palpebra

In studi clinici controllati, associato all'uso di IZBA, nello 0,2% dei pazienti, è stato osservato un colorito progressivamente più scuro della pelle nella zona periorbitale e/o palpebrale.

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

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

Non c'è esperienza sull'uso di IZBA 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. IZBA deve quindi essere utilizzato con cautela in pazienti con infiammazione intraoculare in fase attiva.

#### Pazienti afachici

E' stato osservato edema maculare durante il trattamento con analoghi della prostaglandina F2a. Si raccomanda cautela nell'utilizzo di IZBA in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con una rottura della capsula posteriore del cristallino o della camera anteriore del cristallino, o in pazienti con rischio noto di edema maculare cistoide.

#### Iriti/uveiti

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

#### Contatto con la pelle

Deve essere evitato il contatto di IZBA con la pelle, poiché, nei conigli, è stato dimostrato assorbimento transdermico di travoprost.

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

#### Lenti a contatto

I pazienti devono essere istruiti circa la necessità di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di IZBA e di attendere 15 minuti dopo instillazione della dose, prima di applicare nuovamente le lenti a contatto.

#### Eccipienti

IZBA contiene glicole propilenico, che può causare irritazione cutanea.

IZBA contiene olio di ricino idrogenato poliossietilene 40, che può causare reazioni cutanee.

#### Popolazione pediatrica

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 nelle donne in età fertile/potenzialmente fertile, a meno che non siano adottate misure contraccettive adeguate (vedere paragrafo 5.3).

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

Non è noto se travoprost assunto mediante collirio venga escreto nel latte materno umano. Studi negli animali hanno mostrato escrezione di travoprost e metaboliti nel latte materno. L'uso di travoprost in donne che allattano al seno andrebbe evitato.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di travoprost sulla fertilità umana. Gli studi negli animali non hanno mostrato effetto di travoprost sulla fertilità a dosi più di 250 volte superiori alla dose oculare massima raccomandata nell'uomo.

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

IZBA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. La temporanea visione annebbiata o altri disturbi visivi possono influire sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se, dopo l'instillazione, si manifesta un annebbiamento della visione, il paziente dovrà attendere che la visione torni chiara prima di guidare veicoli o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In uno studio clinico della durata di 3 mesi (N=442), con IZBA, somministrato in monoterapia, la reazione avversa più comunemente osservata è stata l'iperemia dell'occhio (oculare o congiuntivale), riportata in circa il 12% dei pazienti.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state ritenute correlate al trattamento con IZBA in monoterapia e 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  $< 1/100$ ), rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e molto rara ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza della Tabella 1, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 Travoprost 30 microgrammi/mL collirio, soluzione**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie dell'occhio	Molto comune	iperemia dell'occhio
	Comune	occhio secco, prurito oculare, fastidio oculare
	Non comune	cheratite puntata, infiammazione della camera anteriore, blefarite, dolore oculare, fotofobia, compromissione della visione, visione offuscata, congiuntivite, edema palpebrale, croste del margine palpebrale, secrezione oculare, occhiaie, crescita delle ciglia, ispessimento delle ciglia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	prurito, eruzione cutanea

Le seguenti reazioni avverse sono state ritenute correlate a travoprost 40 microgrammi/mL collirio, soluzione (sia con benzalconio cloruro [BAK], sia con Polyquad come conservanti) e 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  $< 1/100$ ), rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza della Tabella 2, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 2 Travoprost 40 microgrammi/mL collirio, soluzione**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	ipersensibilità, allergia stagionale
Disturbi psichiatrici	Non nota	depressione, ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Non comune	cefalea
	Rara	disgeusia, capogiro, 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, croste del margine palpebrale, crescita delle ciglia
	Rara	iridociclite, herpes simplex oftalmico, infiammazione oculare, fotopsia, eczema delle palpebre, edema congiuntivale, visione con alone, 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	vertigini, tinnito
Patologie cardiache	Non comune	palpitazioni
	Rara	frequenza cardiaca irregolare, frequenza cardiaca diminuita
	Non nota	dolore toracico, bradicardia, tachicardia, aritmia

Patologie vascolari	Rara	pressione arteriosa diastolica diminuita, aumento della pressione sistolica sanguigna, ipotensione, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	tosse, congestione nasale, irritazione della gola
	Rara	dispnea, asma, patologia respiratoria, dolore orofaringeo, disfonia, rinite allergica, secchezza nasale
	Non nota	asma aggravata, epistassi
Patologie gastrointestinali	Rara	ulcera peptica riattivata, bocca secca, patologia gastrointestinale, costipazione
	Non nota	diarrea, dolore addominale, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	iperpigmentazione della cute (perioculare), alterazione del colore della cute, struttura dei capelli anormale, ipertricosi
	Rara	dermatite allergica, dermatite da contatto, eritema, eruzione cutanea, alterazione del colore dei capelli, madarosi
	Non nota	prurito, crescita dei capelli anormale
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Rara	dolore muscoloscheletrico, artralgia
Patologie renali e urinarie	Non nota	disuria, incontinenza urinaria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Rara	astenia
Esami diagnostici	Non nota	antigene prostatico-specifico aumentato

### Popolazione pediatrica

In uno studio di fase III della durata di 3 mesi e in uno studio di farmacocinetica della durata di 7 giorni, che hanno coinvolto 102 pazienti pediatrici esposti a travoprost 40 microgrammi/ml collirio, soluzione, le tipologie e le caratteristiche delle reazioni avverse riportate erano simili a quanto è stato osservato nei pazienti adulti. Nei vari sottogruppi pediatrici i profili di sicurezza a breve termine erano simili (vedere paragrafo 5.1). Nella popolazione pediatrica, le reazioni avverse più frequentemente osservate sono state l'iperemia oculare (16,9%) e la crescita delle ciglia (6,5%). In uno studio analogo della durata di tre mesi in pazienti adulti, questi eventi si sono verificati con un'incidenza, rispettivamente, dell'11,4% e dello 0%.

In uno studio della durata di 3 mesi, condotto su pazienti pediatrici (N=77), sono state osservate ulteriori reazioni avverse, rispetto ad uno studio simile condotto negli adulti (n=185), che hanno incluso eritema palpebrale, cheratite, lacrimazione aumentata e fotofobia, tutti segnalati come eventi singoli, con un'incidenza dell'1,3%, rispetto allo 0,0% osservato 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 riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

E' improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico o che sia associato a tossicità. Un sovradosaggio topico di travoprost 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, codice ATC: S01EE04

#### 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 la rete trabecolare e la via uveosclerale. Nell'uomo, la riduzione della pressione intraoculare 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.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio clinico, pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o da ipertensione oculare, sottoposti a trattamento con IZBA, somministrato la sera, una volta al giorno, hanno mostrato una riduzione della pressione intraoculare (*intraocular pressure*, IOP) equivalente a travoprost 40 microgrammi/mL collirio, soluzione, a tutte le visite di controllo durante la terapia e a tutti gli intervalli di tempo valutati (95% CI entro  $\pm 1,0$  mmHg). Come riassunto nella Tabella 3, la riduzione media della IOP, rispetto al valore basale, variava da 7,1 a 8,2 mmHg. Le riduzioni percentuali medie della IOP rispetto al valore basale, ad ogni visita di controllo e ad ogni tempo di valutazione, variavano dal 28,4% al 30,7%.

**Tabella 3 Modifiche della IOP rispetto al valore basale (mmHg), per IZBA**

Visita		Ore 8	Ore 10	Ore 16
2 <sup>a</sup> settimana	Media	-8,0	-7.3	-7,1
(N=442)	95% CI	(-8,3, -7,7)	(-7,6, -7,0)	(-7,4, -6,8)
6 <sup>a</sup> settimana	Media	-8,1	-7.4	-7,2
(N=440*)	95% CI	(-8,4, -7,9)	(-7,6, -7,1)	(-7,5, -6,9)
3 <sup>o</sup> mese	Media	-8,2	-7.5	-7,1
(N=432*)	95% CI	(-8,6, -7,9)	(-7,9, -7,2)	(-7,4, -6,8)

\* per un soggetto non sono disponibili i dati alle ore 8 della 6<sup>a</sup> Settimana ; per un soggetto non sono disponibili i dati alle ore 16 del 3<sup>o</sup> Mese.

Per IZBA è stato osservato un profilo di sicurezza migliorato, quando comparato a travoprost 40 microgrammi/mL collirio, soluzione, in commercio (utilizzando come conservanti benzalconio cloruro o polyquaternium-1). La reazione avversa più comunemente associata sia ad IZBA sia a travoprost 40 microgrammi/mL collirio, soluzione, è iperemia. L'iperemia (oculare o congiuntivale) è stata osservata nel 11,8% dei pazienti (N=442) esposti ad IZBA, paragonata con il 14,5% dei pazienti esposti a travoprost 40 microgrammi/mL collirio, soluzione, che utilizza il conservante benzalconio cloruro.

## Farmacologia secondaria

Nei conigli, dopo 7 giorni di somministrazione oculare topica (1,4 microgrammi, una volta al giorno), Travoprost ha aumentato in misura significativa il flusso sanguigno alla testa del nervo ottico.

Su cellule corneali umane in coltura e in seguito alla somministrazione topica oculare nei conigli, Travoprost 40 microgrammi/mL collirio, soluzione, che utilizza polyquaternium-1 come conservante, ha indotto minimi livelli di tossicità sulla superficie oculare, rispetto ai colliri che utilizzano benzalconio cloruro come conservante.

## Popolazione pediatrica

IZBA non è stato studiato specificamente in uno studio clinico che coinvolgesse soggetti pediatrici. Tuttavia, un approccio di modellizzazione ha dimostrato che utilizzando sia IZBA che TRAVATAN (travoprost 40 microgrammi/ml collirio, soluzione), l'abbassamento della IOP dovrebbe essere equivalente nei pazienti pediatrici di età superiore ai 3 anni. Gli studi utilizzati nel modello sono stati due studi dose-risposta, uno studio di Fase III che ha utilizzato IZBA, e uno studio pediatrico che ha utilizzato TRAVATAN (travoprost 40 microgrammi/ml collirio, soluzione).

In uno studio clinico di travoprost, a 12 settimane, condotto in doppio cieco, è stata dimostrata l'efficacia di TRAVATAN (travoprost 40 microgrammi/ml di collirio, soluzione), nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 mesi e inferiore a 18 anni, rispetto a timololo, somministrato a 152 pazienti ai quali era stata diagnosticata ipertensione oculare o glaucoma pediatrico. I pazienti hanno ricevuto travoprost 0,004%, una volta al giorno, o timololo 0,5% (o 0,25% per soggetti di età inferiore a 3 anni), due volte al giorno. L'*endpoint* primario di efficacia era costituito dalla variazione della pressione intraoculare (IOP) rispetto al valore basale, alla 12<sup>a</sup> settimana dello studio. Nei gruppi di travoprost e timololo, le riduzioni medie di IOP, erano simili (cfr. Tabella 4).

Nei gruppi di età compresa fra 3 e meno di 12 anni (n=36) e tra 12 e meno di 18 anni (n=26), dopo 12 settimane, nel gruppo travoprost, la riduzione media del valore di IOP, era simile a quella del gruppo timololo. Nei gruppi di età compresa tra 2 mesi e meno di 3 anni, dopo 12 settimane, la riduzione media del valore di IOP, era di 1,8 mmHg nel gruppo travoprost e di 7,3 mmHg nel gruppo timololo. Per questo gruppo, le riduzioni del valore di IOP sono state basate solo su 6 pazienti nel gruppo timololo e 9 pazienti nel gruppo travoprost, di cui, alla 12<sup>a</sup> settimana, 4 pazienti nel gruppo travoprost rispetto a 0 pazienti nel gruppo timololo non avevano alcuna riduzione significativa dei valori di IOP. Nessun dato è disponibile per i bambini di età inferiore a 2 mesi.

L'effetto sulla IOP è stato osservato dopo la seconda settimana di trattamento ed è stato mantenuto costantemente durante il periodo di studio di 12 settimane, per tutte le fasce d'età.

**Tabella 4** Confronto tra i valori medi di IOP, rispetto al basale (mmHg), a 12 settimane

<b>Travoprost</b>		<b>Timololo</b>		<b>Differenza media<sup>a</sup></b>	<b>(95% IC)</b>
<b>N</b>	<b>Media (ES)</b>	<b>N</b>	<b>Media (ES)</b>		
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1, 1,0)

ES = Errore Standard; IC = Intervallo di confidenza;

<sup>a</sup>Differenza media travoprost – timololo. Le stime basate sulle medie dei minimi quadrati derivano da un modello statistico che considera le correlazioni dei valori di IOP entro paziente, includendo nel modello la diagnosi primaria e il valore di IOP al basale.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Travoprost è un profarmaco in forma di estere. E' assorbito attraverso la cornea dove l'estere isopropilico viene idrolizzato nell'acido libero attivo. Studi nei conigli hanno mostrato, nell'umore acqueo, picchi di concentrazione di 20 nanogrammi/g dell'acido libero, da una a due ore dopo somministrazione topica di travoprost 40 microgrammi/mL collirio, soluzione. Le concentrazioni nell'umore acqueo si riducevano con una emivita di circa 1,5 ore.

### Distribuzione

Dopo somministrazione topica oculare di travoprost 40 microgrammi/mL collirio, soluzione, in volontari sani, è stata dimostrata una bassa esposizione sistemica all'acido libero attivo. Sono stati osservati picchi di concentrazione plasmatica dell'acido attivo libero di 25 picogrammi/mL, o inferiori, tra 10 e 30 minuti dopo la somministrazione. In seguito, i livelli plasmatici si riducevano rapidamente sotto il limite di quantificazione del metodo di 10 picogrammi/mL, entro un'ora dalla somministrazione. Nell'uomo, 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.

### 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 delle prostaglandine endogene  $F_{2\alpha}$  che sono caratterizzate dalla riduzione del doppio legame in posizione C13-C14, 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 40 microgrammi/mL collirio, soluzione, è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa e in pazienti con insufficienza renale da lieve a severa (clearance della creatinina fino a 14 mL/min). Non è necessaria alcuna modifica della dose in questi pazienti.

### Popolazione pediatrica

Uno studio farmacocinetico di TRAVATAN (travoprost 40 microgrammi/ml di collirio, soluzione) nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 mesi e meno di 18 anni, ha dimostrato una bassa esposizione plasmatica all'acido libero di travoprost, con un intervallo di valori di concentrazioni compreso fra il valore inferiore al limite di quantificazione di 10 picogrammi/ml (BLQ) e 54,5 picogrammi/ml.

## 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 del solco 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.

L'aumento del solco palpebrale osservato nelle scimmie non è stato osservato nei conigli o negli studi clinici eseguiti con prodotti a base di travoprost ed è considerato specie-specifico.

Studi di tossicità riproduttiva, per via sistemica, sono stati effettuati su ratti, topi e conigli. I risultati sono correlati all'attività agonista sul recettore FP nell'utero, associata a mortalità embrionale precoce, perdita dopo l'impianto, fetotossicità. In femmine di ratto gravide, durante il periodo di organogenesi, la somministrazione sistemica di travoprost, a dosi superiori a più di 200 volte la dose clinica, ha provocato 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, con esposizioni da 1,2 a 6 volte superiori all'esposizione clinica (fino a 25 picogrammi/mL), hanno mostrato un forte effetto di riduzione del numero dei feti, con un'alta percentuale nei ratti e nei topi (concentrazioni plasmatiche, rispettivamente, di 180 picogrammi/mL e 30 picogrammi/mL).

#### Valutazione del rischio ambientale (Environmental risk assessment, ERA)

Travoprost è considerato una sostanza persistente, bioaccumulativa e tossica (PBT). Quindi, nonostante le piccolissime quantità di travoprost usate dai pazienti nei colliri, non si può escludere un rischio per l'ambiente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polyquaternium-1  
Olio di ricino idrogenato poliossietilene 40 (HCO-40)  
Acido borico (E284)  
Mannitolo (E421)  
Sodio cloruro  
Glicole propilenico (E1520)  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico (per regolare il pH)  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Eliminare dopo 4 settimane dalla prima apertura.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

IZBA è confezionato in un flacone ovale di polipropilene sindiotattico (sPP) da 4 mL, con erogatori e tappi in polipropilene (PP), inseriti in un involucro. Ogni flacone da 4 mL 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**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Si noti che travoprost è considerato una sostanza PBT (vedere paragrafo 5.3).

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/905/001-002

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

Data della prima autorizzazione: 20 febbraio 2014  
Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2018

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

S.A. Alcon Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Belgio

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta della Agenzia europea dei medicinali.
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possano portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).