

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Travoprost e Timololo Zentiva 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).

Eccipienti con effetto noto

Ogni ml di soluzione contiene 150 microgrammi di benzalconio cloruro e 5 mg di macrogolglicerolo idrossistearato 40, vedere paragrafo 4.4.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione (collirio).

Soluzione acquosa trasparente, incolore, praticamente priva di particelle.

pH: 5.5 - 7.0

Osmolarità: 252 - 308 mOsmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli adulti, inclusi gli anziani

Il dosaggio è di una goccia di Travoprost e Timololo Zentiva nel sacco congiuntivale dello/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 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione o con timololo 5 mg/ml collirio in pazienti con compromissione epatica o renale.

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

E' improbabile che il trattamento con Travoprost e Timololo Zentiva, in pazienti 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 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso oftalmico.

Il paziente deve rimuovere l'involucro protettivo esterno immediatamente prima di utilizzare il medicinale. Per evitare 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 abbassando la palpebra per 2 minuti. Questo può risultare in una riduzione degli eventi avversi 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 5 minuti (vedere paragrafo 4.5).

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

Ai pazienti si deve comunicare di togliere le lenti a contatto morbide

prima dell'applicazione di Travoprost e Timololo Zentiva e attendere 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di applicarle 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 e 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 pace-maker. 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 ADR sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per informazioni su come 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. In pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati 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 circolatori periferici (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 broncopneumopatia cronica ostruttiva da lieve a moderata (BPCO), Travoprost e Timololo Zentiva 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 ad ipoglicemia spontanea o in pazienti affetti da diabete instabile, in quanto i beta-bloccanti possono mascherare i segni ed i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

Debolezza muscolare

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

Malattie corneali

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

Distacco di coroide

È stato riportato distacco di coroide con somministrazione di terapia inibente la produzione dell'umore acqueo (per esempio timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

Altri agenti beta-bloccanti

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

Anestesia chirurgica

Le preparazioni oftalmologiche beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici beta-agonisti, per esempio dell'adrenalina. L'anestesista 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 atopia o di grave reazione anafilattica causata da allergeni di varia natura, possono essere più reattivi al contatto ripetuto con 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'occhio aumentando il numero di melanosomi (granuli di pigmento) nei melanociti. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati circa la possibilità di un cambiamento permanente del colore dell'occhio. Il trattamento unilaterale può portare ad eterocromia permanente. Gli effetti a lungo termine sui melanociti e ulteriori conseguenze sono attualmente sconosciuti. Il cambio del colore dell'iride avviene lentamente e può non essere notato per mesi o anni. Il cambio di colorazione degli occhi è stato notato principalmente in pazienti con iridi di colore misto, es. blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone; 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 tutta o parte dell'iride finisce per tendere al marrone. Non è stato osservato un ulteriore aumento della pigmentazione marrone dell'iride dopo la sospensione della terapia.

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

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

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

Studi nelle scimmie hanno dimostrato che 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 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione nelle infiammazioni oculari; né nel glaucoma neovascolare, ad angolo chiuso, ad angolo stretto o nel glaucoma congenito. 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.

E' stato riportato edema maculare durante il trattamento con analoghi delle prostaglandina F₂α. Si raccomanda cautela quando Travoprost e Timololo Zentiva è utilizzato in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con una lacerazione della capsula posteriore o con lenti in camera anteriore, o in pazienti con rischio conclamato per l'edema maculare cistoide.

Travoprost e Timololo Zentiva deve essere utilizzato con cautela in pazienti con predisposizione nota a fattori di rischio per irite/uveite ed in pazienti con infiammazione intraoculare attiva.

Eccipienti

Travoprost e Timololo Zentiva contiene 150 microgrammi di benzalconio cloruro in ciascun mL. E' stato riportato che il benzalconio cloruro causi irritazione oculare, sintomi da occhio secco e può influenzare il film lacrimale e la superficie corneale. Deve essere usata cautela in pazienti con occhio secco e nei pazienti dove la cornea può essere compromessa.

In caso di uso prolungato i pazienti devono essere monitorati.

Il benzalconio cloruro può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide e può cambiare il colore delle lenti a contatto.

I pazienti devono essere istruiti di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di Travoprost e Timololo Zentiva e di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di riapplicarle (vedere paragrafo 4.2).

Travoprost e Timololo Zentiva contiene macrogoliglicerolo idrossistearato 40 che può causare reazioni cutanee.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 la soluzione oftalmica di beta-bloccanti è somministrata contemporaneamente con calcio antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici o guanetidina. La reazione ipertensiva data dall'improvvisa interruzione della clonidina può essere potenziata quando si assumono beta-bloccanti.

Sono stati riportati effetti sistemici potenziati dei beta-bloccanti (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 dell'ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente gravide/contraccezione

Travoprost e Timololo Zentiva non deve essere utilizzato in donne in età fertile/potenziale 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 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione o dei suoi componenti in donne in gravidanza non sono disponibili o sono limitati. Il timololo non deve essere usato durante la gravidanza se non quando ve ne sia chiaramente necessità.

Studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti malformativi ma mostrano un rischio di ritardo nella crescita intra-uterina quando i beta-bloccanti sono 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, sofferenza respiratoria e ipoglicemia). Se Travoprost e Timololo Zentiva è somministrato fino al momento del parto, il neonato deve essere attentamente monitorato nei primi giorni di vita.

Travoprost e Timololo Zentiva non deve essere utilizzato durante la

gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Per informazioni su come ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Allattamento

Non è noto se il travoprost somministrato in collirio viene escreto nel latte materno umano. Studi condotti su animali hanno mostrato che travoprost e i suoi 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, a dosi terapeutiche di timololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti da causare sintomi clinici dell'azione beta-bloccante nel neonato. Per informazioni su come ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2. Si sconsiglia l'utilizzo di Travoprost e Timololo Zentiva da parte di donne che allattano.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di travoprost/timololo 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione sulla fertilità nell'uomo. Studi condotti sugli animali non hanno evidenziato effetti di travoprost sulla fertilità a dosi fino a 75 volte superiori alla dose oculare massima raccomandata nell'uomo, mentre nessun effetto rilevante di timololo è stato evidenziato a questo livello di dose.

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

Travoprost e Timololo Zentiva non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Come per tutti i colliri, possono 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 2170 pazienti trattati con travoprost/timololo 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, la reazione avversa correlata con il trattamento che è stata riportata più frequentemente è l'iperemia oculare (12,0%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate nella tabella sottostante 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 comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, fino a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, fino a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, fino a $< 1/1000$) molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (non possono essere valutate 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 comune	Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Rara	Nervosismo
	Non nota	Depressione
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Capogiro, cefalea
	Non nota	Episodio cerebrovascolare, sincope, parestesia
Patologie dell'occhio	Molto comune	Iperemia oculare
	Comune	Cheratite puntata, dolore oculare, disturbo visivo, visione offuscata, occhio secco, prurito oculare, fastidio oculare, irritazione dell'occhio
	Non comune	Cheratite, irite, congiuntivite, infiammazione della camera anteriore, blefarite, fotofobia, riduzione dell'acuità visiva, astenopia, gonfiore oculare, lacrimazione aumentata, eritema della palpebra, crescita delle ciglia, allergia oculare, edema congiuntivale, edema della palpebra
	Rara	Erosione della cornea, meibomianite, emorragia congiuntivale, formazione di croste sul margine palpebrale, trichiasi, distichiasi
	Non nota	Edema maculare, ptosi palpebrale, approfondimento del solco palpebrale, iperpigmentazione dell'iride, disturbi corneali
Patologie cardiache	Non comune	Bradicardia

	Rara	Aritmia, frequenza cardiaca irregolare
	Non nota	Insufficienza cardiaca, tachicardia, dolore toracico, palpitazioni
Patologie vascolari	Non comune	Ipertensione, ipotensione
	Non nota	Edema periferico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea, gocciolamento retronasale
	Rara	Disfonia, broncospasmo, tosse, irritazione alla gola, dolore orofaringeo, fastidio nasale
	Non nota	Asma
Patologie gastrointestinali	Non nota	Disgeusia
Patologie epatobiliari	Rara	Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatite da contatto, ipertricosi, iperpigmentazione della cute (perioculare)
	Rara	Orticaria, alterazione del colore della pelle, alopecia
	Non nota	Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Rara	Dolore all'arto
Patologie renali e urinarie	Rara	Cromaturia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Rara	Sete, affaticamento

Ulteriori reazioni avverse, che sono state osservate con uno dei principi attivi e che possono potenzialmente verificarsi con Travoprost e Timololo Zentiva:

Travoprost

Classificazione per sistemi e	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Allergia stagionale
Disturbi psichiatrici	Ansia, insonnia
Patologie dell'occhio	Uveite, follicoli congiuntivali, secrezione oculare, edema periorbitale,

	prurito palpebrale, ectropion, cataratta, iridociclite, herpes simplex oftalmico, infiammazione oculare, fotopsia, eczema delle palpebre, visione con alone, ipoestesia oculare, pigmentazione della camera anteriore, midriasi, iperpigmentazione delle ciglia, ispessimento delle ciglia, difetto del campo visivo
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini, tinnito
Patologie vascolari	Riduzione della pressione diastolica, aumento della pressione sistolica sanguigna
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Asma aggravata, rinite allergica, epistassi, patologia respiratoria, congestione nasale, secchezza nasale
Patologie gastrointestinali	Ulcera peptica riattivata, disturbo gastrointestinale, diarrea, costipazione, bocca secca, dolore addominale, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Esfoliazione della cute, struttura anormale dei capelli, dermatite allergica, alterazione del colore dei capelli, madarosi, prurito, crescita anormale dei capelli, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico, artralgia
Patologie renali e urinarie	Disuria, incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia
Esami diagnostici	Antigene prostatico-specifico aumentato

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 elencate includono reazioni riscontrate nella classe dei beta-bloccanti oftalmici. L'incidenza di ADR sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per informazioni su come ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Disturbi del Sistema immunitario	Reazioni allergiche sistemiche inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, prurito, anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	Insonnia, incubi, perdita di memoria, allucinazione
Patologie del Sistema nervoso	Ischemia cerebrale, aumento di segni e sintomi della miastenia grave
Patologie dell'occhio	Segni e sintomi di irritazione oculare (es. bruciore, dolore pungente, prurito, lacrimazione, arrossamento), distacco di corioide dopo chirurgia di filtrazione (vedere paragrafo 4.4), diminuzione della sensibilità corneale, diplopia
Patologie cardiache	Edema, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare, arresto cardiaco
Patologie vascolari	Fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi
Patologie gastrointestinali	Nausea, dispepsia, diarrea, bocca secca, dolore addominale, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione sessuale, calo della libido
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Astenia

somministrazione	
------------------	--

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

4.9 Sovradosaggio

E' improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico con Travoprost e Timololo Zentiva 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 e Timololo Zentiva, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il timololo non si dializza con facilità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici. Preparati antiglaucoma e miotici. Codice ATC: S01ED51.

Meccanismo d'azione

Travoprost e Timololo Zentiva 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 PIO maggiore rispetto a quella indotta dai componenti somministrati singolarmente.

Travoprost, un analogo della prostaglandina $F_{2\alpha}$, 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 PIO nell'uomo inizia entro circa due ore 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 ad una riduzione della formazione di umore acqueo e ad un leggero aumento della facilità di deflusso.

Farmacologia secondaria

Travoprost ha aumentato significativamente 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, condotto su 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 data da travoprost/timololo 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, somministrato una volta al giorno al mattino, è risultata compresa tra 8 e 10 mmHg. La non inferiorità di travoprost/timololo 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione confrontato con latanoprost 50 microgrammi/ml + timololo 5 mg/ml nella riduzione della pressione intraoculare media è stata dimostrata in tutti i tempi e 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 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, 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 la sera e da 2 a 3 mmHg superiore a quella di timololo 5 mg/ml somministrato due volte al giorno. In tutte le visite effettuate nel corso dello studio, al mattino è stata osservata una riduzione statisticamente superiore della pressione intraoculare media rispetto al travoprost (8:00, 24 ore dopo l'ultima dose di travoprost/timololo 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione).

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 data da travoprost/timololo 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, 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 di travoprost 40 microgrammi/ml somministrato una volta al giorno la sera e timololo 5 mg/ml somministrato una volta al giorno al mattino.

In uno studio clinico controllato della durata di 6 settimane, condotto su pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare con un valore basale medio di PIO compreso tra 24 e 26 mmHg, la riduzione media della pressione intraoculare data da travoprost/timololo 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione (conservato con polyquaternium-1), somministrato al mattino una volta al giorno, è risultata pari a 8 mmHg ed equivalente a quella ottenuta con travoprost/timololo 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione (conservato con benzalconio cloruro).

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 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione ha incluso sia pazienti non sottoposti a terapia 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 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione PQ per 5 giorni, in soggetti sani (N=22), l'acido libero di travoprost non era quantificabile nei campioni di plasma prelevati dalla maggior parte dei soggetti (94,4%) e non era generalmente rilevabile un'ora dopo il dosaggio. Quando misurabili ($\geq 0,01$ ng/ml, il limite di quantificazione dell'analisi), le concentrazioni erano comprese tra 0,01 e 0,03 ng/ml. Dopo somministrazione della dose singola giornaliera di travoprost/timololo 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, la C_{max} media del timolo e il T_{max} , allo stato stazionario, erano rispettivamente pari a 1,34 ng/ml e circa 0,69 ore.

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 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione. 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 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione.

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_{2α} 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 per 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. Dopo somministrazione oculare di travoprost/timololo 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, il t_{1/2} del timololo nel plasma è 4 ore.

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 vengono escreti principalmente per via renale. Circa il 20% di una dose di timololo viene escreta non modificata 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 40 microgrammi /ml + 5 mg/ml collirio, soluzione 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 prostanoidi.

Su culture cellulari corneali umane e dopo somministrazione oftalmica nei conigli, travoprost/timololo 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, conservato con polyquaternium-1 ha indotto una tossicità minima della superficie oculare rispetto al collirio conservato con benzalconio cloruro.

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 sono stati effettuati su ratti, topi e conigli per via sistemica. Le conclusioni mostrano una correlazione tra l'attività agonista del recettore FP nell'utero e mortalità embrionale precoce, perdita dopo l'impianto e fetotossicità. La somministrazione sistemica di travoprost a dosi 200 volte superiori 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 H³-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 postnatale (7000 volte la dose clinica) e un aumento di riassorbimenti fetali nei conigli (14000 volte la dose clinica).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Macrogolglicerolo idrossistearato 40
Trometamolo
Disodio edetato
Acido borico (E284)
Mannitolo (E421)
Sodio idrossido (per regolare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Eliminare dopo 4 settimane dalla prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura, questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Tenere il flacone nell'involucro al fine di proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la prima apertura, questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polipropilene da 5 mL con beccuccio erogatore incolore in LDPE e con un tappo bianco opaco in HDPE/LDPE con sigillo antimanomissione. Ogni flacone è contenuto in un involucro protettivo. Ogni flacone contiene 2,5 mL di soluzione.

Confezione da 1 o 3 flaconi

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.
Viale Bodio 37/B
20158 Milano

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

AIC n. 045131012 - "40 microgrammi/ml + 5 mg/ml colli rio, soluzione" 1 flacone da 2,5 ml in PP

AIC n. 045131024 - "40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione " 3 flaconi da 2,5 ml in PP

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO

DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco