

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Travoprost Zentiva 40 microgrammi/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 40 microgrammi di travoprost.

Media di principio attivo/goccia: 0,97 – 1,4 µg

Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml di soluzione contiene 150 microgrammi di benzalconio cloruro, 5 mg di macrogol glicerolo idrossi stearato 40 (vedere paragrafo 4.4.).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione trasparente 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

Usa negli adulti, inclusa la popolazione anziana

Il dosaggio è di una goccia di Travoprost Zentiva nel sacco congiuntivale dello/gli occhio/i affetto/i una volta al giorno. L'effetto ottimale è raggiunto se la somministrazione avviene di sera.

Si raccomanda l'occlusione nasolacrimale o di chiudere delicatamente la palpebra dopo la somministrazione. Questo può ridurre l'assorbimento sistemico dei prodotti medicinali somministrati a livello oculare e determinare una diminuzione delle reazioni avverse sistemiche.

Se viene usata più di una medicazione topica oftalmica, i medicinali devono essere somministrati a distanza di almeno 5 minuti (vedere paragrafo 4.5).

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 malato/i.

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

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). Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Travoprost può essere utilizzato in pazienti pediatrici da 2 mesi a < di 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 ed efficacia di Travoprost in bambini al di sotto di 2 mesi non sono state stabilite. 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 contaminazione della punta del flacone e della soluzione, porre attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con la punta del flacone.

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

Travoprost 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 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-marroni, grigio-marroni, giallo-marroni, verde-marroni; 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 finisce per tendere al marrone. Non è stato osservato alcun ulteriore aumento della colorazione marrone dell'iride dopo sospensione della terapia.

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. Il cambio della zona periorbitale e palpebrale incluso un aumento del solco palpebrale sono stati osservati anche con gli analoghi delle prostaglandine.

Travoprost può indurre cambiamenti gradualmente nelle ciglia del (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. Comunque, questo effetto non è stato osservato durante gli studi clinici ed è considerato specie specifico.

Non c'è esperienza sull'uso di Travoprost nelle infiammazioni oculari; né nei glaucomi neovascolari, da chiusura d'angolo, 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 deve quindi essere utilizzato con cautela in pazienti con infiammazione intraoculare in atto.

Pazienti afachici

E' stato riportato edema maculare durante il trattamento con analoghi della prostaglandina F_{2α}. Si raccomanda cautela nell'utilizzo di Travoprost in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con una lacerazione della capsula posteriore o con lente in camera anteriore, o in pazienti a rischio conclamato per l'edema maculare cistoide.

Irite/uveite

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

Contatto con la pelle

E' da evitare il contatto di Travoprost con la pelle poiché è stato dimostrato nei conigli l'assorbimento transdermico di travoprost.

E' stato segnalato che il benzalconio cloruro, comunemente usato come conservante nei prodotti oftalmici, può causare cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica. Poiché Travoprost Zentiva contiene benzalconio cloruro, è richiesto uno stretto monitoraggio in caso di uso frequente o prolungato.

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

Lenti a contatto

Istruire i pazienti di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di Travoprost Zentiva e ad attendere 15 minuti dall'instillazione della dose prima di inserire nuovamente le lenti a contatto.

Eccipienti

Travoprost Zentiva contiene benzalconio cloruro. Sono stati riportati casi di irritazione agli occhi, occhio secco, alterazione del film e della superficie corneali a seguito di somministrazione oftalmica di benzalconio cloruro. Da usare con cautela nei pazienti con occhio secco e con compromissione della cornea. I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.

Travoprost Zentiva contiene macrogol glicerolo idrossi stearato 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 con 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 d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Travoprost non deve essere usato nelle donne in età fertile/potenzialmente fertile se non sono 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 il collirio viene escreto nel latte materno. Studi negli animali hanno mostrato escrezione di travoprost e metaboliti nel latte materno. L'uso di travoprost durante l'allattamento non è raccomandato.

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 dovrà attendere che la visione torni chiara prima di guidare 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 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 $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto rara ($< 1/10.000$), o non nota (la frequenza non può essere stabilita 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, allergia stagionale
Disturbi psichiatrici	Non nota	Depressione, ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
	Rara	Capogiro, difetto del campo visivo Disgeusia
Patologie dell'occhio	Molto comune	Iperemia oculare
	Comune	Iperpigmentazione dell'iride, dolore oculare, fastidio oculare, secchezza oculare, 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 della palpebra, acuità visiva ridotta, visione offuscata, lacrimazione aumentata, 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 della congiuntiva, 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
	Rare	Frequenza cardiaca irregolare, frequenza cardiaca ridotta
	Non nota	Dolore toracico, bradicardia, tachicardia, aritmia
Patologie vascolari	Rara	Pressione arteriosa diastolica ridotta, Pressione arteriosa sistolica aumentata, 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, patologia gastrointestinale, stipsi, bocca secca
	Non nota	Diarrea, dolore addominale, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperpigmentazione della cute (periculare), alterazione del colore della cute, struttura dei capelli anormale, politricosi
	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 sistemiche e condizioni relative alla gravidanza	Rara	Astenia

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 segnalate 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.

Altre reazioni avverse segnalate 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 segnalate 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di 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-analoghi delle prostaglandine;

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 le vie uveosclerali. La riduzione della pressione intraoculare nell'uomo 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 travoprost (conservato con poliquaternium) somministrato una volta al giorno alla sera hanno mostrato riduzioni da 8 a 9 mmHg della pressione intraoculare (pari approssimativamente al 33%) rispetto a valori al basale compresi tra 24 e 26 mmHg.

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

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).

Travoprost Zentiva conservato con polyquaternium-1 ha mostrato livelli minimi di tossicità sulla superficie oculare rispetto ai colliri conservati con benzalconio cloruro, su cellule corneali umane coltivate e in seguito alla somministrazione topica oculare nei conigli.

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		Differenza	Media^a	(95% IC)
N	Media	N	Media			
53	-6,4 (1.05)	60	-5,8 (0.96)	-0,5		(-2.1, 1.0)

ES = Errore Standard; IC = Intervallo di Confidenza;

^a 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 estere profarmaco. 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 Zentiva in volontari sani si è dimostrata un'esposizione sistemica bassa all'acido libero attivo. Picchi di concentrazione plasmatica dell'acido 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 per entrambi travoprost e acido libero attivo. Le vie metaboliche sistemiche sono parallele a quelle delle prostaglandine endogene F2 α 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 insufficienza 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 necessario alcun aggiustamento del dosaggio in questi pazienti.

Popolazione pediatrica

Uno studio di farmacocinetica in pazienti pediatriche 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 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 glicerolo idrossi stearato 40
Trometamolo
Disodio edetato
Acido bórico (E284)
Mannitolo (E421)
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili o acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Eliminare dopo 4 settimane dalla prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima di aprirlo, tenere il flacone nell'involucro protettivo per proteggerlo dall'umidità.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polipropilene traslucido (PP) da 5 ml con contagocce trasparente in polietilene a bassa densità (LDPE) e un tappo a vite bianco a prova di manomissione in polietilene ad alta densità (HDPE), all'interno di un involucro in polietilene tereftalato / alluminio / polietilene (PET/ Alu / PE).

Ogni flacone contiene 2,5 ml di collirio.

Confezioni:

Astuccio di cartone contenente 1 o 3 flaconi.

E' possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia

Viale Luigi Bodio 37/B
20158 Milano

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

A.I.C. n.

045143017 - "40 Microgrammi/MI Collirio, Soluzione" 1 Flacone In Ldpe

045143029 - "40 Microgrammi/MI Collirio, Soluzione" 3 Flaconi In Ldpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 Giugno 2017

Data del rinnovo più recente: 17/09/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco