

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Travoprost Zentiva 40 micrograme/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține travoprost 40 micrograme.

Cantitatea medie de substanță activă/picătură: 0,97 – 1,4 μg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție conține clorură de benzalconiu 150 micrograme, macrogolglicerol hidroxistearat 40 5 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție

Soluție limpede, incoloră.

pH: 5,5-7,0

Osmolalitate: 266-294 mOsm/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Scăderea presiunii intraoculare mari la pacienți adulți cu hipertensiune oculară sau glaucom cu unghi deschis (vezi pct. 5.1).

Scăderea presiunii intraoculare mari la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 luni și <18 ani cu hipertensiune intraoculară sau glaucom pediatric (vezi pct 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Utilizarea la adulți, inclusiv la vârstnici

Doza este o picătură de Travoprost Zentiva în sacul conjunctival al ochiului/ochilor afectat/afecțați, o dată pe zi. Efectul optim este obținut dacă doza se administrează seara.

După administrare, se recomandă ocluzia nazolacrimală sau închiderea ușoară a pleoapelor.

Aceasta poate reduce absorbția sistemică a medicamentelor administrate pe cale oftalmică, având ca rezultat scăderea reacțiilor adverse sistemice.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare topică oftalmică, celelalte medicamente trebuie administrate separat, la interval de cel puțin 5 minute (vezi pct. 4.5).

Dacă a fost omisă o doză, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare, conform schemei de tratament. Doza nu trebuie să depășească o picătură pe zi în ochiul/ochii afectat/afecțați.

În cazul în care Travoprost Zentiva înlocuiește un alt medicament antiglaucomatos administrat pe cale oftalmică, trebuie întreruptă administrarea acestuia și tratamentul cu Travoprost Zentiva trebuie început din ziua următoare.

Insuficiență hepatică și renală

Travoprostul a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la severă și la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă (clearance-ul creatininei de până la 14 ml/min). Nu este necesară ajustarea dozelor la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Travoprostul poate fi utilizat la pacienții copii și adolescenți de la vârsta de 2 luni până la <18 ani la aceleași doze ca la adulți. Cu toate acestea, datele pentru grupa de vârstă cuprinsă între 2 luni și <3 ani (9 pacienți) sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea travoprostului la copii cu vârsta sub 2 luni. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Pentru administrare oftalmică.

În cazul pacienților care poartă lentile de contact, va rugăm să consultați pct. 4.4.

Pacientul trebuie să îndepărteze folia protectoare imediat înainte de utilizarea inițială a medicamentului. Pentru a preveni contaminarea vârfului picurătorului și a soluției, trebuie avut grijă să nu se atingă vârful picurător al flaconului de pleoape, suprafețe învecinate sau alte suprafețe.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Modificarea culorii ochilor

Travoprost poate modifica treptat culoarea ochilor prin creșterea numărului de melanozomi (granule de pigment) în melanocite. Înainte de instituirea tratamentului, pacienții trebuie informați asupra posibilității unei schimbări permanente a culorii ochiului. Tratamentul unilateral poate duce la heterocromie permanentă. Nu se cunosc, în prezent, efectele pe termen lung asupra melanocitelor și orice alte consecințe care derivă din acestea. Modificarea culorii irisului se instalează lent și poate să nu fie vizibilă timp de luni până la ani. Modificarea culorii ochilor a fost observată cu precădere la pacienți cu iris având mai multe culori, de exemplu albastru-căprui, cenușiu-căprui, galben-căprui și verde-căprui; cu toate acestea, fenomenul a fost observat și la pacienți cu ochi căprui. În mod caracteristic, pigmentația brună din jurul pupilei se distribuie concentric spre periferia ochilor afectați, dar întreg irisul sau părți ale acestuia pot deveni brun mai închis. După întreruperea definitivă a tratamentului, nu s-a observat creșterea suplimentară a pigmentării în brun a irisului.

Modificări periorbitale și ale pleoapelor

În studii clinice controlate, la 0,4% dintre pacienți s-a raportat închiderea la culoare a pielii din jurul orbitei și/sau a pleoapelor, asociată cu administrarea de travoprost.

Modificările periorbitale și la nivelul pleoapelor, inclusiv adâncirea șanțului palpebral, au fost de asemenea observate în cazul analogilor de prostaglandine.

Travoprost poate să inducă treptat modificări la nivelul genelor la ochiul/ochii tratat/tratați; aceste modificări au fost observate la aproximativ jumătate dintre pacienții incluși în studiile clinice și au fost reprezentate de: creșterea lungimii, grosimii, pigmentării și/sau a numărului de gene. Nu se cunoaște în acest moment mecanismul prin care apar aceste modificări la nivelul genelor și nici consecințele acestora pe termen lung.

În studiile efectuate la maimuțe, s-a dovedit că travoprost produce lărgirea ușoară a fantei palpebrale. Totuși, acest efect nu a fost observat în studiile clinice și este considerat un fenomen caracteristic speciei.

Nu există experiență cu travoprost la pacienții cu afecțiuni oculare inflamatorii, nici la cei cu glaucom neovascular, glaucom cu unghi închis, cu unghi îngust sau glaucom congenital iar experiența este limitată în caz de boală oculară de origine tiroidiană, glaucom cu unghi deschis la pacienți cu pseudoafachie și glaucom pigmentar sau pseudoexfoliativ. Prin urmare, travoprost trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu inflamație intraoculară activă.

Pacienți cu afakie

În timpul tratamentului cu analogi de prostaglandine $F_{2\alpha}$ a fost raportată apariția edemului macular. Se recomandă prudență în administrarea travoprostului la pacienți cu afakie, pacienți cu pseudoafakie cu ruptură a capsulei cristaliniene posterioare sau a cristalinului în camera anterioară sau la pacienți care prezintă factori de risc cunoscuți pentru edem macular cistoid.

Irită/uveită

Travoprost Zentiva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc cunoscuți că predispun la apariția iritei/uveitei.

Contactul cu pielea

Trebuie evitat contactul Travoprost Zentiva cu pielea, deoarece în studiile la iepure s-a demonstrat absorbția transdermică a travoprostului.

Clorura de benzalconiu, care este frecvent utilizată cu rol de conservant în medicamentele de uz oftalmic, a fost raportată că produce keratopatie punctată și/sau keratopatie ulcerativă toxică. Deoarece Travoprost Zentiva conține clorură de bezalconiu, este necesară monitorizarea atentă a pacienților în cazul utilizării frecvente sau prelungite a acestuia.

Prostaglandinele și analogii de prostaglandine sunt substanțe active biologice și pot fi absorbite prin piele. Gravidele sau femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să ia măsurile necesare pentru a evita expunerea directă la conținutul flaconului. În cazul contactului accidental cu conținutul flaconului, întreaga zonă expusă trebuie imediat spălată.

Lentile de contact

Pacienții trebuie instruiți să îndepărteze lentilele de contact înainte de administrarea Travoprost Zentiva și să aștepte 15 minute după instilarea dozei înainte de reaplicarea lentilelor de contact.

Excipienți

Travoprost Zentiva conține clorură de benzalconiu despre care s-a raportat că provoacă iritația ochilor, simptome de xeroftalmie și poate afecta filmul lacrimal și suprafața corneei. Trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu xeroftalmie și la pacienții la care corneea poate fi compromisă. Pacienții trebuie monitorizați în caz de utilizare prelungită.

Travoprost Zentiva conține macrogolglicerol hidroxistearat 40, care poate provoca reacții adverse cutanate.

Copii și adolescenți

Datele cu privire la siguranță și eficacitate la grupa de vârstă cuprinsă între 2 luni și < 3 ani (9 pacienți) sunt limitate (vezi pct. 5.1). Nu sunt disponibile date pentru copii cu vârsta sub 2 luni. La copii cu vârsta <3 ani diagnosticați în principal cu GCP (glaucom congenital primar), intervenția chirurgicală (de exemplu trabeculotomie/goniotomie) rămâne tratamentul de primă intenție. Nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării pe termen lung la copii și adolescenți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Travoprostul nu trebuie administrat la femei cu potențial fertil/femei aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care au fost luate măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Travoprost are efecte farmacologice dăunătoare asupra sarcinii și/sau a fătului/nou-născutului. Travoprostul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă travoprostul din picăturile oftalmice este eliminat în laptele uman. Studiile la animale au arătat că travoprostul și metaboliții acestuia se elimină în lapte. Nu este recomandată utilizarea de travoprost la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date despre efectele travoprost asupra fertilității la om. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte ale travoprostului asupra fertilității, la doze de 250 de ori mai mari decât doza maximă recomandată pentru utilizarea oftalmică la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Travoprost nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje; totuși, ca în cazul administrării oricăror picături oftalmice, încețoșarea tranzitorie a vederii sau alte tulburări de vedere pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă apare încețoșarea vederii după instilare, pacientul trebuie să aștepte până când vederea redevine clară înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate cu travoprost, cele mai frecvente reacții adverse au fost hiperemia oculară și hiperpigmentarea irisului, care au apărut la aproximativ 20% și, respectiv, 6% din pacienți.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse sunt clasificate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($> 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($> 1/1000$ și $\leq 1/100$), rare ($> 1/10000$ și $\leq 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse au fost obținute în studiile clinice și din datele din experiența după punerea pe piață a travoprostului.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate, alergii sezonieră
Tulburări psihice	Cu frecvență necunoscută	Depresie, anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee
	Rare	Amețeală, defecte ale câmpului vizual, disgeuzie
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Hiperemie oculară
	Frecvente	Hiperpigmentare a irisului, durere oculară, disconfort ocular, xeroftalmie, prurit ocular, iritație oculară

	Mai puțin frecvente	Eroziune corneană, uveită, irită, inflamație la nivelul camerei anterioare, keratită, keratită punctată, fotofobie, secreții oculare, blefarită, eritem al pleoapelor, edem periorbital, prurit al pleoapelor, scădere a acuității vizuale, vedere încețoșată, epiforă, conjunctivită, ectropion, cataractă, cruste la nivelul marginii pleoapelor, creștere a genelor
	Rare	Iridociclită, herpes simplex oftalmic, inflamare a ochiului, fotopsie, eczemă a pleoapelor, edem conjunctival, vedere cu halouri, foliculi conjunctivali, hipoestezie oculară, trichiază, meibomianită, pigmentare a camerei anterioare, midriază, astenopie, hiperpigmentare a genelor, îngroșare a genelor
	Cu frecvență necunoscută	Edem macular, adâncire a fantei palpebrale
Tulburări acustice și vestibulare	Cu frecvență necunoscută	Vertij, tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Palpitații
	Rare	Ritm cardiac neregulat, frecvență cardiacă scăzută
	Cu frecvență necunoscută	Durere în piept, bradicardie, tahicardie, aritmie
Tulburări vasculare	Rare	Scădere a tensiunii arteriale diastolice, creștere a tensiunii arteriale sistolice, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Tuse, congestie nazală, iritație faringiană
	Rare	Dispnee, astm bronșic, tulburări respiratorii, durere orofaringiană, disfonie, rinită alergică, uscăciune la nivelul nasului
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a astmului bronșic, epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Rare	Reactivare a ulcerului gastroduodenal, tulburări gastro-intestinale, constipație, xerostomie
	Cu frecvență necunoscută	Diaree, durere abdominală, greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Hiperpigmentare cutanată (perioculară), modificare a culorii pielii, textură anormală a părului, hipertricoză
	Rare	Dermatită alergică, dermatită de contact, eritem, erupție cutanată tranzitorie, modificări ale culorii părului, madaroză
	Cu frecvență necunoscută	Prurit, creștere anormală a părului
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Dureri musco-scheletice, artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută	Disurie, incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare	Astenie
Investigații diagnostice	Cu frecvență necunoscută	Valori crescute ale antigenului specific prostatic

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic de fază 3 cu durata de 3 luni și într-un studiu de farmacocinetica cu durata de 7 zile, implicând 102 copii și adolescenți expuși la travoprost, tipurile și caracteristicile reacțiilor adverse raportate au fost similare cu cele observate la pacienții adulți. Profilele de siguranță pe termen scurt în diferite subgrupuri pediatrice au fost, de asemenea, similare (vezi pct 5.1). Cele mai frecvente reacții adverse raportate la copii și adolescenți au fost hiperemia oculară (16,9%) și creșterea genelor (6,5%). Într-un studiu similar cu durata de 3 luni, efectuat la pacienții adulți, aceste reacții adverse au avut loc cu o incidență de 11,4% și respectiv 0,0%.

Reacțiile adverse la medicament raportate suplimentar la copii și adolescenți în studiul pediatric cu durată de 3 luni (n = 77), comparativ cu un studiu asemănător la adulți (n = 185) au inclus eritem palpebral, keratită, secreție lacrimală crescută și fotofobie, toate raportate ca evenimente unice, cu o incidență de 1,3%, față de 0.0% observată la adulți

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: + 4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj. Supradozajul în cazul administrării locale este puțin probabil la fel cum puțin probabilă este asocierea sa cu fenomene toxice. Un supradozaj local cu travoprost poate fi îndepărtat din ochi cu apă caldă. În cazul unei suspiciuni de ingestie orală, tratamentul este simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse oftalmologice – preparate antiglaucomatoase și miotice – analogi de prostaglandine, codul ATC: S01EE04.

Mecanism de acțiune

Travoprost, un analog de prostaglandină $F_{2\alpha}$, este un agonist complet, cu înaltă selectivitate, care are afinitate foarte mare pentru receptorul prostaglandinic FP și care scade presiunea intraoculară prin creșterea filtrării umorii apoase prin rețeaua trabeculară și căile uveosclerale.

La om, scăderea presiunii intraoculare începe la aproximativ 2 ore de la administrare, iar efectul maxim este atins după 12 ore. Efectul de scădere semnificativă a presiunii intraoculare se poate menține peste 24 de ore după administrarea unei doze unice.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu clinic, pacienții cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară tratați cu travoprost (conținând conservantul polimer de amoniu cuaternar -1) administrat o dată pe zi seara, au prezentat o scădere a presiunii intraoculare cu 8 până la 9 mmHg (aproximativ 33%), de la un prag de 24 până la 26 mmHg. Datele privind administrarea travoprostului în asociere cu timolol 0,5% și datele limitate referitoare la asocierea cu brimonidină 0,2%, obținute din studiile clinice, au evidențiat efectul aditiv al travoprostului în tratamentul asociat cu aceste medicamente antiglaucomatoase. Nu sunt

disponibile alte date clinice referitoare la tratamentul asociat cu alte medicamente care scad presiunea intraoculară.

Alte efecte farmacologice

Travoprost crește semnificativ fluxul sanguin la nivelul papilei optice la iepure, după administrarea oftalmică timp de 7 zile (1,4 micrograme o dată pe zi).

Pe culturi de celule corneene umane și după administrarea topică oculară la iepure, soluția de travoprost care conține conservantul polimer de amoniu cuaternar-1 a indus toxicitate minimă la nivelul suprafeței oculare, comparativ cu picăturile oftalmice care conțin conservantul clorură de benzalconiu.

Copii și adolescenți

Eficacitatea travoprostului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 luni și sub 18 ani a fost demonstrată într-un studiu clinic dublu-orb de 12 săptămâni, care a comparat travoprost cu timolol, implicând 152 de pacienți diagnosticați cu hipertensiune oculară sau glaucom pediatric. Pacienților li s-a administrat fie travoprost 0,004% o dată pe zi, fie timolol 0,5% (sau 0,25% pentru subiecții cu vârsta sub 3 ani) de două ori pe zi. Criteriul de evaluare principal final în ceea ce privește eficacitate a fost modificarea valorii presiunii intraoculare (PIO) de la valoarea inițială până în a 12 a săptămână a studiului. Valoarea medie a reducerii PIO în grupurile de tratament cu travoprost și timolol a fost similară (vezi Tabelul 1).

La grupele de vârstă de 3 până la <12 ani (n = 36) și 12 până la <18 ani (n = 26), reducerea valorii medii a PIO în săptămâna a 12 a în grupul de tratament cu travoprost fost similară cu cea din grupul de tratament cu timolol. Valoarea medie a scăderii PIO în săptămâna a 12 a pentru grupa de vârstă cuprinsă între 2 luni și <3 ani a fost de 1,8 mmHg în grupul tratat cu travoprost și de 7,3 mmHg în grupul tratat cu timolol. Valorile scăderii PIO la această grupă de vârstă au fost bazate numai pe determinările la 6 pacienți din grupul tratat cu timolol și la 9 pacienți din grupul tratat cu travoprost, în timp ce 4 pacienți din grupul tratat cu travoprost, față de 0 pacienți din grupul tratat cu timolol, nu au avut o valoare medie relevantă a scăderii PIO în săptămâna a 12-a. Nu sunt disponibile date la copii cu vârsta sub 2 luni.

Efectul asupra PIO a fost observat după a doua săptămână de tratament și s-a menținut constant de-a lungul perioadei de 12 săptămâni de studiu pentru toate grupele de vârstă.

Tabelul 1 - Compararea modificărilor valorilor medii ale PIO de la valoarea inițială (mmHg) față de săptămâna 12

Travoprost		Timolol			
	Media		Media	Media	
N	(ES)	N	(ES)	Diferența^a	(95% Î)
53	-6,4	60	-5,8	-0,5	(-2,1, 1.0)
	(1,05)		(0,96)		

ES = Eroarea Standard; Î = Intervalul de Încredere

^aDiferența medie între Travoprost – Timolol. Estimările bazate pe metoda celor mai mici pătrate derivă dintr-un model statistic care cuprinde măsurătorile corelate ale PIO pentru un pacient și în care sunt incluse diagnosticul primar al pacientului și valoarea inițială a PIO.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Travoprost este un promedicament esteric. Se absoarbe prin corneea unde esterul izopropilic este hidrolizat la acidul liber activ. Studiile la iepuri au arătat că, după administrarea topică a travoprostului, concentrațiile maxime ale acidului liber în umoarea apoasă de 20 ng/ml s-au obținut în una până la două ore. Timpul de înjumătățire al concentrației din umoarea apoasă a fost de aproximativ 1,5 ore.

Distribuție

După administrarea topică oftalmică a Travoprost Zentiva la voluntari sănătoși, s-a evidențiat expunerea sistemică mică la acidul liber activ. Concentrațiile plasmatiche maxime de acid liber activ de 25 pg/ml sau mai mici s-au observat la 10-30 minute după administrarea dozei. După aceea, în mai puțin de o oră după administrare, concentrațiile plasmatiche au scăzut rapid sub 10 pg/ml, limita de detecție cantitativă. Din cauza concentrațiilor plasmatiche scăzute și eliminării rapide după administrare topică, timpul de înjumătățire plasmatică al acidului liber activ nu a putut fi determinat la om.

Metabolizare

Metabolizarea este calea principală de eliminare atât a travoprost cât și a acidului liber activ. Căile metabolice sistemice sunt similare cu cele ale prostaglandinei endogene F_{2α}, care se caracterizează prin reducerea dublei legături 13-14, oxidarea grupării hidroxil din poziția 15 și scindarea părții superioare a catenei prin β-oxidare.

Eliminare

Travoprost sub formă de acid liber și metaboliții săi sunt excretați în principal pe cale renală. Travoprost a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la severă și la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă (clearance-ul creatininei de până la 14 ml/min). Nu este necesară ajustarea dozelor la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Un studiu de farmacocinetică efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 luni și <18 ani a demonstrat o expunere plasmatică foarte scăzută la acidul liber de travoprost, cu concentrații cuprinse în intervalul de valori mai mici de 10 pg/ml, care reprezintă limita de cuantificare a testului, și până la 54,5 pg/ml. În 4 studii de farmacocinetică sistemică anterioare, efectuate la populații adulte, concentrațiile plasmatiche ale acidului liber de travoprost au variat între limita de cuantificare a testului și 52,0 pg/ml. În timp ce cele mai multe date plasmatiche din toate studiile nu au fost cuantificabile, ceea ce a determinat imposibilitatea efectuării de comparații statistice pentru expunerea sistemică între grupele de vârstă, tendința generală a evidențiat faptul că expunerea plasmatică la acidul liber de travoprost după administrarea topică a travoprostului este foarte mică pentru toate grupele de vârstă evaluate.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii privind toxicitatea oculară la maimuțe, s-a evidențiat că administrarea travoprostului în doze de 0,45 micrograme, de două ori pe zi, a indus lărgirea fantei palpebrale. Administrarea topică de travoprost la maimuțe, în ochiul drept, în concentrații de maximum 0,012%, de două ori pe zi timp de un an, au demonstrat absența toxicității sistemice.

Au fost efectuate studii privind efectele toxice asupra funcției de reproducere la șobolani, șoareci și iepuri, după administrare sistemică. Datele obținute sunt legate de acțiunea ca agonist la nivelul receptorului FP din uter, constatându-se moartea timpurie a embrionului, pierderea embrionului postimplantare, fetotoxicitate. La șobolani femele în perioada de gestație, administrarea sistemică de travoprost în perioada organogenezei, la doze de 200 de ori mai mari decât doza terapeutică, a dus la creșterea incidenței malformațiilor. S-au constatat valori mici de radioactivitate în lichidul amniotic și țesuturile fetale după administrarea de ³H- travoprost la femelele de șobolani gestante. Studiile asupra funcției de reproducere și dezvoltării au evidențiat un efect puternic asupra pierderii fetei, cu o frecvență mare observată la șobolan și șoarece (concentrații plasmatiche de 180 pg/ml și, respectiv, 30 pg/ml) la expuneri de 1,2-6 ori mai mari decât expunerea clinică (până la 25 pg/ml).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de benzalconiu
Macrogolglicerol hidroxistearat 40
Trometamol
Edetat disodic

Acid boric
Manitol (E 421)
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile sau apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc.

S-au efectuat studii specifice asupra interacțiunilor *in vitro* între travoprost și medicamente conținând tiomersal. Nu s-a observat apariția precipitatelor.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

A se arunca după 4 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de deschidere, a se păstra flaconul în folia protectoare pentru a fi protejat de umiditate. După prima deschidere, acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon translucid din polipropilenă (PP) cu capacitate de 5 ml, prevăzut cu picurător transparent din polietilenă de densitate joasă (PEJD) și un capac alb filetat cu sigiliu din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), împachetat într-o folie protectoare din tetraftalat de polietilenă/aluminiu/polietilenă (PET/Alu/PE).

Fiecare flacon conține 2,5 ml picături oftalmice.

Mărimi de ambalaj: cutii conținând 1 sau 3 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11323/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Iulie 2014

Data reînnoirii autorizației – Ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2019