

TRAVATAN®

Travoprost 0.004%
Solución Oftálmica

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de solución contiene:

Travoprost 40µg

Excipientes:

Polyquaternium-1, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 40 (HCO-40), ácido bórico, manitol, cloruro de sodio, propilenglicol, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y agua purificada.

2. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Oftálmica

3. DATOS CLÍNICOS

3.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes adultos con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto (ver sección 4.1 Propiedades farmacodinámicas).

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos de 2 meses hasta < 18 años de edad con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico (ver sección 4.1 Propiedades farmacodinámicas).

3.2. Posología y forma de administración

Posología

Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada

La dosis es de una gota de TRAVATAN® una vez al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Se obtiene un efecto óptimo si se administra por la noche.

Después de la administración es recomendable ocluir el conducto nasolagrimal o cerrar suavemente los ojos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y conseguirse una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los distintos productos deben espaciarse al menos 5 minutos (ver sección 3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota diaria en el ojo(s) afectado(s).

Cuando TRAVATAN® vaya a sustituir a otro medicamento antiglaucomatoso oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro medicamento e iniciarse la administración de TRAVATAN® al día siguiente.

Insuficiencia hepática y renal

TRAVATAN® se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan solo 14 mL/min). No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes (ver sección 4.2 Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

Se puede utilizar TRAVATAN® en pacientes pediátricos desde los 2 meses de edad a < 18 años con la misma posología que en adultos. Sin embargo, los datos en el grupo de edad de 2 meses a < 3 años (9 pacientes) son limitados (ver sección 4.1 Propiedades farmacodinámicas).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TRAVATAN® en niños menores de 2 meses. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oftálmica.

Para pacientes que llevan lentes de contacto, ver sección 3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

El paciente debe retirar el envoltorio protector inmediatamente antes del primer uso. Para evitar una posible contaminación de la punta del gotero y de la solución, se debe tener la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del gotero.

3.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

3.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cambio de color del ojo

TRAVATAN® puede modificar gradualmente el color del ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) de los melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El tratamiento unilateral puede dar lugar a una heterocromía permanente. Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo sobre los melanocitos y sus consecuencias. El cambio del color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante meses o años. Esta alteración en el color del ojo se ha observado predominantemente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, marrón azulada, marrón grisácea, marrón amarillenta o marrón verdosa; no obstante, también se ha observado en pacientes con ojos marrones. Generalmente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, aunque todo o parte del iris puede volverse más marrón. No se ha observado incremento del pigmento marrón del iris tras interrumpir el tratamiento.

Cambios periorbitales y del párpado

En ensayos clínicos controlados se ha informado que la utilización de TRAVATAN® está relacionada con la aparición de oscurecimiento de la piel periorbital y/o del párpado en un 0.4% de los pacientes. También se han observado, con análogos de prostaglandinas, cambios periorbitales y en el párpado, incluyendo profundización del surco del párpado.

TRAVATAN® puede alterar gradualmente las pestañas del ojo(s) tratado(s); estos cambios se observaron en aproximadamente la mitad de los pacientes de los ensayos clínicos y consisten en: aumento de la longitud, grosor, pigmentación y/o número de pestañas. Actualmente se desconoce el mecanismo de los cambios en las pestañas y sus consecuencias a largo plazo.

Se ha observado que TRAVATAN® provoca un ligero aumento de la fisura palpebral en estudios en monos. No obstante, este efecto no se observó durante los estudios clínicos y se considera que es específico de la especie.

No se tiene experiencia con TRAVATAN® en afecciones oculares inflamatorias, ni en glaucoma congénito, de ángulo estrecho, de ángulo cerrado o neovascular y sólo hay experiencia limitada en enfermedad ocular tiroidea, en glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo. Por lo que, TRAVATAN® puede utilizarse con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa.

Pacientes afáquicos

Se ha notificado edema macular durante el tratamiento con análogos de la prostaglandina $F_{2\alpha}$. Se recomienda precaución cuando se utiliza TRAVATAN® en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con cápsula posterior del cristalino desgarrada o con lente intraocular implantada en la cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular quístico.

Iritis/uveítis

TRAVATAN® se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos que predispongan a iritis/uveítis.

Contacto con la piel

Se debe evitar el contacto de TRAVATAN® con la piel ya que se ha demostrado en conejos que travoprost presenta absorción transdérmica.

Las prostaglandinas y análogos a las prostaglandinas son compuestos biológicamente activos que pueden absorberse a través de la piel. Las mujeres embarazadas o que estén tratando de quedar embarazadas deben tomar las precauciones adecuadas para evitar la exposición directa al contenido del frasco. En el caso improbable de contacto con una parte importante del contenido del frasco, limpiar minuciosamente y de inmediato la zona expuesta.

Lentes de contacto

Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de TRAVATAN® y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de volver a colocarse las lentes de contacto.

Excipientes

TRAVATAN® contiene propilenglicol que puede producir irritación de la piel.

TRAVATAN® contiene aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 40 (HCO-40) que puede causar reacciones en la piel.

Población pediátrica

Los datos de eficacia y seguridad en el grupo de edad de 2 meses a < 3 años (9 pacientes) son limitados (ver sección 4.1 Propiedades farmacodinámicas). No se dispone de datos en niños menores de 2 meses de edad.

En niños < 3 años de edad que sufren principalmente de GCP (glaucoma congénito primario), la cirugía (p. ej. trabeculotomía/goniotomía) sigue siendo el tratamiento de primera línea.

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

3.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

3.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/contracepción

TRAVATAN® no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a no ser que se adopten medidas anticonceptivas adecuadas (ver sección 4.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

Embarazo

Travoprost tiene efectos farmacológicos dañinos en el embarazo y/o el feto/recién nacido. TRAVATAN® no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese estrictamente necesario.

Lactancia

Se desconoce si travoprost procedente de la solución oftálmica es excretado en la leche materna humana. Los estudios en animales muestran excreción de travoprost y metabolitos en la leche materna. No se recomienda la utilización de TRAVATAN® en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No existen datos en relación a los efectos de TRAVATAN® sobre la fertilidad humana. Estudios en animales no mostraron efectos de travoprost sobre la fertilidad con dosis más de 250 veces superiores a la dosis oftálmica máxima recomendada para humanos.

3.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TRAVATAN® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, como con cualquier gota oftálmica, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

3.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos con TRAVATAN®, las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperemia ocular e hiperpigmentación del iris, ocurriendo en aproximadamente el 20% y 6% de los pacientes, respectivamente.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se obtuvieron de ensayos clínicos y datos de postcomercialización con TRAVATAN®.

Sistema de clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	hipersensibilidad, alergia estacional
Trastornos psiquiátricos	No conocida	depresión, ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	cefalea
	Raras	mareo, defecto del campo visual, disgeusia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	hiperemia ocular
	Frecuentes	hiperpigmentación del iris, dolor ocular, molestia ocular, ojo seco, prurito ocular, irritación ocular
	Poco frecuentes	erosión corneal, uveítis, iritis, inflamación de cámara anterior, queratitis, queratitis puntiforme, fotofobia, secreción ocular, blefaritis, eritema del párpado, edema periorbital, prurito en el párpado, agudeza visual disminuida, visión borrosa, lagrimeo aumentado,

		conjuntivitis, ectropión, catarata, costra en margen del párpado, crecimiento de las pestañas
	Raras	iridociclitis, herpes simplex oftálmico, inflamación ocular, fotopsia, eczema del párpado, edema conjuntival, halo visual, folículos conjuntivales, hipoestesia ocular, triquiasis meibomitis, pigmentación de la cámara anterior, midriasis, astenopía, hiperpigmentación de las pestañas, engrosamiento de las pestañas
	No conocida	edema macular, surco palpebral hundido
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	vértigo, acúfenos
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones
	Raras	frecuencia cardíaca irregular, frecuencia cardíaca disminuida
	No conocida	dolor torácico, bradicardia, taquicardia, arritmia
Trastornos vasculares	Raras	presión arterial diastólica disminuida, presión arterial sistólica aumentada, hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	tos, congestión nasal, irritación de garganta
	Raras	disnea, asma, trastorno respiratorio, dolor orofaríngeo, disfonía, rinitis alérgica, sequedad nasal
	No conocida	empeoramiento del asma, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Raras	úlceras pépticas reactivadas, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, boca seca
	No conocida	diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	hiperpigmentación de la piel (periocular), cambio de color de la piel, textura anormal del pelo, hipertrichosis
	Raras	dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, eritema, erupción, cambios de color del pelo, madarosis
	No conocida	prurito, crecimiento anormal del pelo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	dolor musculoesquelético, artralgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	disuria, incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	astenia
Exploraciones complementarias	No conocida	antígeno prostático específico elevado

Población pediátrica

En un estudio fase III de 3 meses y un estudio farmacocinético de 7 días, que incluyeron 102 pacientes pediátricos expuestos a TRAVATAN®, los tipos y las características de las reacciones adversas notificadas fueron similares a los observados en pacientes adultos. Los perfiles de seguridad a corto plazo en los diferentes subgrupos pediátricos también fueron similares (ver sección 4.1 Propiedades farmacodinámicas). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en la población pediátrica fueron hiperemia ocular (16.9%) y crecimiento de las pestañas (6.5%). En un estudio similar de 3 meses en pacientes adultos, estos eventos ocurrieron con una incidencia del 11.4% y 0.0%, respectivamente.

En el estudio pediátrico de 3 meses se notificaron reacciones adversas al fármaco adicionales en pacientes pediátricos (n=77) en comparación con un ensayo similar en adultos (n=185), incluyendo eritema del párpado, queratitis, aumento del lagrimeo y fotofobia. Todos se notificaron como eventos individuales con una incidencia del 1.3% frente al 0.0% observado en adultos.

3.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. No es probable que se produzca una sobredosificación oftálmica ni que ésta se relacione con toxicidad. Una sobredosis oftálmica de TRAVATAN® puede eliminarse del ojo(s) con agua tibia. En caso de sospecha de ingestión oral, el tratamiento es de soporte y sintomático.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos-preparados antiglaucoma y mióticos-análogos de las prostaglandinas.
Código ATC: S01E E04

Mecanismo de acción

Travoprost, un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, es un agonista completo muy selectivo. Posee una elevada afinidad por el receptor PF de prostaglandinas y reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso a través de las vías trabecular y uveoscleral. La reducción de la presión intraocular en humanos se inicia aproximadamente 2 horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza después de 12 horas. Con una única dosis pueden mantenerse descensos significativos de la presión intraocular durante periodos superiores a 24 horas.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico, pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular tratados con TRAVATAN® (conservante-polyquaternium), administrado una vez al día por la noche, mostraron reducciones de 8 a 9mmHg (aproximadamente el 33%) respecto al valor base de la presión intraocular de 24 a 26mmHg.

Se dispone de datos de la administración coadyuvante de TRAVATAN® con timolol 0.5% y de datos limitados de la administración coadyuvante con brimonidina al 0.2%, obtenidos durante ensayos clínicos que mostraron el efecto aditivo de TRAVATAN® con estas medicaciones para el glaucoma. No hay datos clínicos disponibles del uso coadyuvante con otras medicaciones hipotensoras oftálmicas.

Farmacología secundaria

Travoprost aumentó significativamente el flujo sanguíneo de la papila óptica en conejos tras 7 días de administración oftálmica (1.4 microgramos, una vez al día).

En cultivos de células corneales humanas y tras administración oftálmica en conejos, TRAVATAN® conservado con polyquaternium-1 produjo mínima toxicidad en la superficie ocular, en comparación con las gotas oculares conservadas con cloruro de benzalconio.

Población pediátrica

La eficacia de TRAVATAN® en pacientes pediátricos desde los 2 meses de edad a menores de 18 años de edad se demostró en un estudio clínico, doble ciego, de 12 semanas de duración, con travoprost en comparación con timolol en 152 pacientes diagnosticados con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico. Los pacientes recibieron travoprost 0.004% una vez al día o timolol 0.5% (o 0.25% en sujetos menores de 3 años de edad) dos veces al día. La variable principal de eficacia fue el cambio en la presión intraocular (PIO) con respecto a la basal en la semana 12 del estudio. Las reducciones de la PIO media fueron similares en los grupos de travoprost y timolol (ver Tabla 1).

En los grupos de edad de 3 a < 12 años (n=36) y de 12 a < 18 años (n=26), la reducción de la PIO media en la semana 12 en el grupo de travoprost fue similar a la del grupo de timolol. La reducción de la PIO media en la semana 12 en el grupo de edad de 2 meses a < 3 años fue de 1.8mmHg en el grupo de travoprost y 7.3mmHg en el grupo

de timolol. Las reducciones de PIO para este grupo se basaron solamente en 6 pacientes del grupo de timolol y en 9 pacientes del grupo de travoprost, donde 4 pacientes del grupo de travoprost frente a 0 pacientes del grupo de timolol, no experimentaron una reducción significativa de la PIO media en la semana 12. No se dispone de datos en niños menores de 2 meses de edad.

El efecto sobre la PIO se vio tras la segunda semana de tratamiento y se mantuvo constante a lo largo de las 12 semanas de duración del estudio para todos los grupos de edad.

Tabla 1 - Comparación del cambio en la PIO media con respecto a la Basal (mmHg) en la semana 12.

Travoprost		Timolol		Diferencia Media ^a	(95% CI)
N	Media (SE)	N	Media (SE)		
53	-6.4 (1.05)	60	-5.8 (0.96)	-0.5	(-2.1, 1.0)

SE = Error Estándar; CI = Intervalo de Confianza;

^aDiferencia media Travoprost – Timolol. Estimaciones basadas en medias de los mínimos cuadrados derivadas de un modelo estadístico que tiene en cuenta las medidas de PIO correlaciones por paciente cuyo diagnóstico primario y estrato de PIO basal están en el modelo.

4.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Travoprost es un profármaco en forma de éster. Se absorbe a través de la córnea en la que el éster isopropílico se hidroliza a ácido libre activo. Los estudios en conejos han mostrado concentraciones máximas de 20ng/mL de ácido libre en el humor acuoso, una a dos horas después de la administración oftálmica de TRAVATAN®. Las concentraciones en humor acuoso descendieron con una semivida de aproximadamente 1.5 horas.

Distribución

Con la administración oftálmica de TRAVATAN® a voluntarios sanos, se ha demostrado una baja exposición sistémica al ácido libre activo. Se observaron concentraciones plasmáticas máximas de ácido libre activo de 25pg/mL o inferiores entre 10 y 30 minutos después de la administración de la dosis. A continuación, los niveles plasmáticos descendieron rápidamente por debajo del límite de cuantificación del ensayo de 10pg/mL antes de 1 hora tras la administración. No se ha podido determinar la semivida de eliminación del ácido libre activo en humanos debido a las bajas concentraciones plasmáticas y a su rápida eliminación tras la administración oftálmica.

Biotransformación

El metabolismo es la principal vía de eliminación de travoprost y del ácido libre activo. Las vías metabólicas sistémicas son paralelas a las de la prostaglandina endógena $F_{2\alpha}$ que se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxilo y lisis β -oxidativa de la parte superior de la cadena.

Eliminación

El ácido libre de travoprost y sus metabolitos se excretan mayoritariamente por vía renal. TRAVATAN® se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan sólo 14mL/min). No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Población pediátrica

Un estudio farmacocinético en pacientes pediátricos de 2 meses de edad a < 18 años demostró una exposición plasmática muy baja al ácido libre de travoprost, con concentraciones que oscilaron desde 10pg/mL por debajo del límite de cuantificación del ensayo (BLQ) a 54.5pg/mL. En 4 estudios previos de farmacocinética sistémica en

poblaciones adultas, las concentraciones plasmáticas de ácido libre de travoprost oscilaron desde el BLQ a 52.0pg/mL. Como la mayoría de datos plasmáticos obtenidos a lo largo de todos los estudios no eran cuantificables, no resulta factible realizar comparaciones estadísticas de la exposición sistémica entre los diferentes grupos de edad. La tendencia general muestra que la exposición plasmática al ácido libre de travoprost tras administración oftálmica de TRAVATAN® es extremadamente baja en todos los grupos de edad evaluados.

4.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad ocular en monos mostraron que la administración de dosis de 0.45 microgramos de travoprost, dos veces al día, induce aumento en el tamaño de la fisura palpebral. La administración oftálmica de travoprost a monos en concentraciones de hasta 0.012% en el ojo derecho, dos veces al día durante un año no produjo toxicidad sistémica.

Se han realizado estudios de toxicidad reproductiva con administración de travoprost por vía sistémica en ratas, ratones y conejos. Los hallazgos de embrioletalidad temprana, pérdida tras implantación y fetotoxicidad se relacionaron con la actividad agonista del receptor PF del útero. En ratas gestantes, la administración sistémica de travoprost a dosis superiores a 200 veces la dosis clínica durante el periodo de organogénesis dio lugar a un aumento en la incidencia de malformaciones. Se detectaron niveles bajos de radioactividad en el líquido amniótico y en los tejidos fetales de ratas gestantes a las que se les había administrado ³H-travoprost. Los estudios de reproducción y desarrollo han mostrado un potente efecto sobre la pérdida fetal, con un elevado índice en ratas y ratones (180pg/mL y 30pg/mL plasmáticos, respectivamente) a exposiciones de 1.2 a 6 veces la exposición clínica (hasta 25pg/mL).

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

Se realizaron estudios específicos de interacción *in vitro* entre medicamentos que contienen tiomersal y TRAVATAN®. No se observó precipitación.

5.2. Vida útil

2 años.

Descartar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

5.3. Condiciones de almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

5.4. Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón con 01 frasco gotero de polipropileno incoloro por 2.5mL en bolsa de aluminio.

5.5. Precauciones especiales de manipulación y eliminación

Todo medicamento no utilizado o residuos deben ser eliminados de acuerdo a la normativa local vigente.

Fabricado por:

s.a. ALCON-COUVREUR n.v.

Bélgica

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:

21 de abril de 2016