

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRAVATAN

Solución Oftálmica Estéril

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Travatan Solución Oftálmica estéril: travoprost 40 µg/mL, policuaternio-1, aceite de ricino hidrogenado 40 (HCO-40), ácido bórico, manitol, cloruro de sodio, propilenglicol, hidróxido sódico y/o clorhídrico Ácido (para ajustar el pH); agua purificada.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oftálmica estéril. Incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

Travatan Solución Oftálmica estéril está indicado para la disminución de la PIO elevada en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

Indicación pediátrica

Travoprost Solución Oftálmica también está indicado para la disminución de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos de 2 meses a <18 años con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico.

4.2. Posología y Forma de Administración

Adultos y Niños (de 2 meses a <18 años)

- 1 gota de Travatan Solución Oftálmica estéril en el saco conjuntival del (los) ojo (s) afectado (s) una vez al día.
- Se obtiene el efecto óptimo si la dosis se administra por la noche.
- Travatan Solución Oftálmica estéril no debe administrarse más de una vez al día ya que se ha demostrado que la administración muy frecuente de análogos de la prostaglandina puede disminuir el efecto de reducción de la PIO.

Travatan Solución Oftálmica estéril puede ser utilizado concomitantemente con otros productos oftálmicos tópicos para disminuir la PIO.

Población de pacientes de edad avanzada

- No se observaron diferencias entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes con Travatan Solución Oftálmica estéril.

Población pediátrica

- La reducción de la PIO con Travoprost 0.003% Solución Oftálmica en pacientes pediátricos (2 meses a <18 años) fue comparable a los pacientes adultos con Travatan Solución Oftálmica estéril. Sin embargo, los datos en el grupo de edad de 2 meses a <3 años (9 pacientes) son limitados.
- No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Travatan Solución Oftálmica estéril en niños menores de 2 meses de edad. No hay datos disponibles.

Insuficiencia hepática y renal

- Se ha estudiado Travatan Solución Oftálmica estéril en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal leve a grave (aclaramiento de creatina tan bajo como 14 mL/min). No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Método de administración

- Travatan Solución Oftálmica estéril es para uso ocular.
- Se recomienda la oclusión nasolacrimal o el cierre suave del párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía ocular y resultar en una disminución de las reacciones adversas sistémicas.
- Si se omite una dosis, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo indicado. La dosis no debe exceder una gota en el (los) ojo (s) afectado (s) diariamente.
- Al sustituir otro agente antiglaucoma oftálmico con Travatan Solución Oftálmica estéril, el otro agente debe discontinuarse y Travatan Solución Oftálmica estéril se debe iniciar al día siguiente.
- Si se utiliza más de un medicamento oftálmico tópico, los medicamentos deben administrarse con una separación mínima de 5 minutos
- El paciente debe retirar la envoltura protectora antes del uso inicial
- Después de retirar la tapa, si el collar o anillo de seguridad está suelto, quítelo antes de usar el producto.
- Para evitar la contaminación de la punta del gotero y la solución, se debe tener cuidado de asegurar que la punta del gotero no toque los párpados, las áreas circundantes u otras superficies.
- Los pacientes deben ser instruidos para quitarse los lentes de contacto blandos antes de la aplicación de Travatan Solución Oftálmica estéril y esperar 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de la reinsertación.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Cambios en el Color de los Ojos

- Travoprost puede cambiar gradualmente el color del ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) en los melanocitos. Antes que se instituya el tratamiento, debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El cambio en el color del iris se produce lentamente y puede no ser notorio durante meses a años.

Cambios periorbitales y en los párpados

- Se ha reportado oscurecimiento de la piel periorbital y/o del párpado en asociación con el uso de travoprost.
- Se han observado cambios periorbitales y de los párpados incluyendo la profundización del surco del párpado con análogos de la prostaglandina.
- El travoprost puede cambiar gradualmente las pestañas en el (los) ojo (s) tratado (s); estos cambios incluyen aumento de la longitud, grosor, pigmentación y/o cantidad de pestañas.

Pacientes Afáquicos

- Se ha reportado edema macular durante el tratamiento con análogos de la prostaglandina F_{2α}. Usar travoprost con precaución en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con cápsula de lente posterior rota o lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular.

Iritis/Uveítis

- Travatan Solución Oftálmica estéril debe utilizarse con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa, así como en pacientes con factores de riesgo predisponentes para uveítis.

Lentes de contacto

- Travatan Solución Oftálmica estéril contiene cloruro de benzalconio, que puede causar irritación y se sabe que decolora los lentes de contacto blandos. Evitar el contacto con lentes de contacto blandos. Debe instruirse a los pacientes para que se retiren los lentes de contacto antes de la aplicación de Travatan Solución Oftálmica estéril y esperar por lo menos 15 minutos antes de la reinsertación.

4.5. Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción

- No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

4.6 Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de Travatan Solución Oftálmica estéril en la fertilidad humana. ~~Los estudios en animales no mostraron ningún efecto de travoprost en la fertilidad en dosis superiores a 250 veces la dosis ocular humana máxima recomendada.~~ En estudios de fertilidad en ratas, no se observaron efectos del travoprost sobre la fertilidad tras administrar dosis hasta 6 veces superiores a la DOMRH basada en la SC (véase el apartado Datos sobre toxicidad preclínica)

Embarazo

No se dispone de estudios comparativos adecuados en la embarazada que permitan documentar los riesgos asociados al fármaco. En estudios llevados a cabo en ratas y ratones que recibieron travoprost por vía subcutánea durante la organogénesis se observaron signos de toxicidad para la función reproductora con dosis 20 veces y 1 vez superiores, respectivamente, a la dosis ocular máxima recomendada en el ser humano (DOMRH) basada en la superficie corporal (SC). Travoprost no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Datos en animales

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad embriofetal en ratonas gestantes que recibieron travoprost una vez al día por vía subcutánea durante el período de organogénesis. Con dosis de 1 µg/kg/d (1 vez la DOMRH basada en la SC), el travoprost provocó pérdidas posimplantacionales y redujo el peso fetal. Por lo que respecta a la toxicidad embriofetal, la dosis máxima sin efecto observado (NOEL) fue de 0,3 µg/kg/d (0,3 veces la DOMRH basada en la SC). La NOEL materna fue de 1 µg/kg/d.

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad embriofetal en ratas gestantes que recibieron travoprost una vez al día en inyección subcutánea durante el período de organogénesis. Con dosis de 10 µg/kg/d (20 veces la DOMRH basada en la SC), el travoprost fue teratogénico en ratas, según se demostró por el aumento de la incidencia de malformaciones óseas, externas y viscerales tales como fusión de esternones, abombamiento del cráneo e hidrocefalia. Con dosis de 10 µg/kg/d, el travoprost provocó pérdidas posimplantacionales y redujo el número de fetos vivos y el peso fetal. Por lo que respecta a la toxicidad embriofetal, la NOEL fue de 3 µg/kg/d (6 veces la DOMRH basada en la SC).

Se llevaron a cabo estudios del desarrollo pre y posnatal en ratas que recibieron travoprost una vez al día en inyección subcutánea durante la organogénesis y la lactancia. El número de madres que

dieron a luz camadas y tuvieron crías vivas disminuyó significativamente con dosis de 0,72 µg/kg/d. Con dosis de $\geq 0,12$ µg/kg/d (0,24 veces la DOMRH basada en la SC), se observaron desenlaces adversos de la gestación (letalidad embriofetal, aumento de la mortinatalidad, abortos, partos prematuros), bajo peso al nacer y retraso del desarrollo en la primera generación filial (F1). Por lo que respecta al desarrollo de la generación F2, la NOEL fue de 0,36 µg/kg/d (0,7 veces la DOMRH basada en la SC). En un estudio posterior con dosis más bajas, la NOAEL, en el caso de la función materna, los desenlaces adversos de la gestación, el bajo peso al nacer y el retraso del desarrollo, fue de 0,1 µg/kg/d (0,23 veces la DOMRH basada en la SC).

Lactancia

Se dispone de pocos datos sobre el uso de Travatan, colirio en solución, en mujeres que están amamantando. Se desconoce si el travoprost o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana tras la administración por vía tópica ocular.

En un estudio en animales se observó la presencia de travoprost o sus metabolitos en la leche tras la administración subcutánea (véase el epígrafe Datos en animales). Deben sopesarse los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud frente a la necesidad clínica de la madre de recibir tratamiento con Travatan y los posibles efectos adversos de dicho tratamiento sobre el bebé amamantado.

Datos en animales

Un estudio en ratas que estaban amamantando demostró que, tras la administración por vía subcutánea, el travoprost radiomarcado o sus metabolitos se excretaban en la leche y las concentraciones alcanzaban el máximo 6 horas después de la dosis, con un cociente leche:plasma de 11.

Los estudios en animales han demostrado excreción de travoprost y metabolitos en la leche materna. No se recomienda el uso de Travatan Solución Oftálmica estéril en madres lactantes.

4.7. Efectos en la Capacidad para Conducir y Utilizar Maquinaria

- La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si se presenta la visión borrosa después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

4.8. Reacciones Adversas

Se han reportado las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos con Travatan Solución Oftálmica estéril y se clasifican según 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 $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de Clasificación de Órganos	Término Preferido del MedDRA (v.18.0)
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Poco frecuentes</i> : hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco frecuentes</i> : cefalea <i>Raras</i> : mareos, disgeusia
Trastornos oculares	<i>Muy frecuentes</i> : hiperemia ocular <i>Frecuentes</i> : dolor ocular, prurito ocular, ojo seco, irritación ocular, hiperpigmentación del iris, malestar ocular <i>Poco frecuentes</i> : Erosión corneal, queratitis punctata, queratitis, iritis, cataratas, disminución de la agudeza visual, conjuntivitis, inflamación de la cámara anterior,

	blefaritis, visión borrosa, fotofobia, edema periorbital, prurito de párpados, secreción ocular, costra del margen del párpado, aumento de lagrimeo, eritema del párpado, crecimiento de pestañas <i>Raras:</i> uveítis, iridociclitis, herpes simplex oftálmico, folículos conjuntivales, edema conjuntival, hipoestesia ocular, inflamación ocular, triciasis, pigmentación de la cámara anterior, astenopía, alergia ocular, eczema de párpados, irritación palpebral, hiperpigmentación de pestañas, espesamiento de pestañas
Trastornos cardíacos	<i>Raras:</i> disminución de la frecuencia cardíaca, palpitaciones
Trastornos vasculares	<i>Raras:</i> hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Raras:</i> asma, disnea, disfonía, tos, rinitis alérgica, dolor orofaríngeo, malestar nasal, sequedad nasal.
Desórdenes gastrointestinales	<i>Raras:</i> sequedad de boca, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuentes:</i> hiperpigmentación cutánea, hipertrichosis <i>Raras:</i> decoloración de la piel, madarosis, eritema, cambios de coloración del cabello, erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	<i>Raras:</i> artralgia, dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	<i>Raras:</i> astenia

Otras reacciones adversas identificadas de la vigilancia post-comercialización con Travatan Solución Oftálmica estéril incluyen las siguientes. Las frecuencias no se pueden estimar de los datos disponibles. Dentro de cada Sistema de Clasificación de Órganos, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de Clasificación de Órganos	Término Preferido del MedDRA (v.18.0)
Desórdenes psiquiátricos	Depresión, ansiedad, insomnia
Trastornos oculares	Edema macular, profundización del surco del párpado
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Arritmia, taquicardia, dolor torácico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito
Trastornos renales y urinarios	Disuria, incontinencia urinaria
Investigaciones	Aumento del antígeno prostático específico

4.9 Sobredosis

- No es probable que una sobredosis tópica se asocie con toxicidad.
- El tratamiento de una ingestión accidental es sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones oftalmológicas-antiglaucoma y mióticos-análogos de la prostaglandina

Código ATC: S01E E04

Mecanismo de acción

Travoprost, un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, es un agonista completo que es altamente selectivo y tiene una alta afinidad por el receptor FP de prostaglandinas y se cree que reduce la PIO al aumentar el drenaje del humor acuoso a través de las vías red trabecular y uveoscleral. La reducción de la PIO en humanos se inicia en aproximadamente 2 horas después de la administración y el efecto máximo de la reducción de la PIO se alcanza en el lapso de 12 horas. Se puede mantener la reducción significativa de la PIO con una dosis única durante períodos superiores a 24 horas.

Como tratamiento primario, Travatan Solución Oftálmica estéril, dosificado una vez al día, redujo la PIO 7 a 9 mmHg. Las reducciones diarias estables de la PIO se lograron tan pronto como dos semanas después del inicio de la terapia y se mantuvieron durante 6 a 12 meses de tratamiento en 3 estudios bien controlados.

Efectos farmacodinámicos

Además de reducir la PIO, se ha demostrado que travoprost aumenta el flujo sanguíneo de la papila óptica y disminuye la estabilidad de la película lagrimal y la secreción lagrimal. Travoprost no afecta la frecuencia/volumen respiratorio ni la presión arterial sistólica durante el ejercicio y la recuperación. Los análogos de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ pueden inducir la fase anágena en los folículos pilosos y estimular la melanogénesis en la piel.

Travatan Solución Oftálmica estéril con el preservante polyquaternium-1 indujo toxicidad mínima de la superficie ocular, en comparación con las soluciones oftálmicas con el preservante cloruro de benzalconio, en cultivos de células corneales humanas y después de la administración ocular tópica en conejos.

Relación farmacodinámica/farmacocinética

Véase la Sección 5.2

Datos de ensayos clínicos

En un ensayo clínico, los pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular tratados con Travatan Solución Oftálmica estéril (con preservante poliquaternium) dosificado QD durante la noche demostraron reducciones de 8-9 mmHg (aproximadamente 33%) en la PIO de un rango basal de 24-36 mmHg. Los datos sobre la administración adyuvante de Travatan Solución Oftálmica estéril con timolol 0.5% y datos limitados con brimonidina 0.2% recogidos durante los ensayos clínicos mostraron un efecto aditivo de Travatan Solución Oftálmica estéril con estos medicamentos concomitantes. No se dispone de datos clínicos sobre el uso adyuvante con otros medicamentos hipotensores oculares. Travatan Solución Oftálmica estéril es generalmente bien tolerado y seguro. La reacción adversa más frecuente es la hiperemia, como se observa con otros análogos oftálmicos de la prostaglandina.

Población pediátrica

Véase la Sección 4.2.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Absorción:

Travoprost es un profármaco en forma de éster isopropílico. Se absorbe a través de la córnea donde el éster se hidroliza al ácido libre activo. Estudios en conejos han demostrado concentraciones máximas de aproximadamente 20 ng/mL de travoprost ácido libre en humor acuoso donde se lograron dentro de 1-2 horas de dosificación ocular tópica. Las concentraciones de humor acuoso de travoprost ácido libre disminuyeron con una vida media de aproximadamente 1.5 horas.

También se encontraron concentraciones bajas de travoprost ácido libre en el plasma después de la dosificación tópica.

Distribución:

Después de la administración ocular tópica en seres humanos, se observó una exposición sistémica baja al ácido libre activo, con concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 20 pg/mL o menos observadas entre 10 y 20 minutos después de la dosis. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron rápidamente por debajo del límite de cuantificación del ensayo de 10 pg/mL en el lapso de 1 hora de la administración. Las concentraciones plasmáticas trazas de travoprost pueden estar presentes inmediatamente después de la dosificación en algunos sujetos.

Biotransformación:

El metabolismo es la principal vía de eliminación tanto de travoprost como de su ácido libre en especies no clínicas. Las vías metabólicas sistémicas son paralelas a las de la prostaglandina endógena $F_{2\alpha}$, las cuales se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxi para formar una cetona y la lisis β -oxidativa de la cadena lateral del ácido carboxílico.

Eliminación:

Tras la administración de travoprost radiomarcado a ratas, aproximadamente 95% de la dosis se eliminó en 24 horas. Aproximadamente, 75% de la dosis se eliminó en las heces y el resto se excretó en la orina.

Farmacocinética de linealidad/no linealidad

Travoprost muestra farmacocinética lineal tanto en tejidos oculares como en plasma después de la administración ocular tópica.

Relación (s) farmacocinética (s) / farmacodinámica (s)

No se ha establecido la relación farmacocinética y farmacodinámica para travoprost después de la administración tópica ocular.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se ha estudiado la farmacocinética sistémica de Travatan Solución Oftálmica estéril en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave, así como en pacientes con insuficiencia renal leve a grave (aclaramiento de creatina tan bajo como 14 mL/minuto). No es necesario el ajuste de la dosis en estas poblaciones.

Farmacocinética pediátrica

La farmacocinética sistémica del travoprost después de la administración ocular tópica en pacientes entre las edades de 2 meses a menos de 18 años mostró un rango de concentración similar al de los adultos, con la mayoría de las muestras de plasma por debajo del límite de cuantificación de 10 pg/mL.

5.3. Datos de Seguridad Preclínica

Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Se observó toxicidad adversa en el desarrollo y la reproducción en animales a niveles de exposición de travoprost similares a los niveles de exposición clínica y es posiblemente relevantes para el uso clínico.

5.4 Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos preclínicos relativos al travoprost no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano, según los estudios habituales de toxicidad con dosis únicas y dosis repetidas, de genotoxicidad, de poder cancerígeno y de irritación ocular por administración tópica. Se observó toxicidad para la función reproductora y el desarrollo en animales con niveles de exposición al travoprost similares a los niveles de exposición clínica, lo cual posiblemente tenga importancia para el uso clínico. En el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear se ofrece información detallada sobre los estudios de la función reproductora.

En estudios de fertilidad llevados a cabo en ratas que recibieron travoprost por vía subcutánea se observaron reducciones significativas del número de cuerpos lúteos y de fetos viables, y un aumento de la tasa de pérdidas posimplantacionales tempranas y de reabsorciones con dosis de 10 µg/kg/d (20 veces la DOMRH basada en la SC). Se determinó que la NOEL era de 3 µg/kg/d (6 veces la DOMRH basada en la SC).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

Ácido bórico
Ácido clorhídrico 1N/Hidróxido de sodio 1 N (para ajustar el pH)
Manitol
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 40 (HCO-40)
Solución de Polyquaternium-I (equivalente a Polyquaternium-I)
Propilenglicol
Cloruro de sodio
Agua (purificada)

6.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

Se realizaron estudios de interacción in vitro específicos con travoprost y medicamentos que contenían tiomersal. No se observó ninguna evidencia de precipitación.

6.3 Precauciones Especiales para Almacenamiento

No almacenar a temperatura superior a 30°C.
Descartar 4 semanas después de la primera apertura.

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

1.5 mL, 2.5 mL, Frasco de polipropileno sindiotáctico oval (sPP) con tapón dispensador de polipropileno (PP) y cierre de PP. Cinta de encogimiento de cloruro de polivinilo (PVC) alrededor del área de cierre/cuello.

6.6. Instrucciones de Uso y Manipulación <y Eliminación>

Ningún requerimiento especial.

Los productos no utilizados o el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Fabricado por:

Novartis Manufacturing NV, Bélgica

Rijksweg 14,

B-2870 Puurs (Bélgica)

*Marca de Novartis

©2022 Novartis

Rev. 10-Junio-22

CCDS TDOC-0051871 V 3.0