

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Travoprost Rafarm 40 microgramos/ml colirio en solución

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 40 microgramos de travoprost.

**Excipiente(s) con efecto conocido:** Cada ml de solución contiene 0,15 mg de cloruro de benzalconio y 5 mg/ml de macrogol-15-hidroxiestearato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución incolora y transparente, con un pH entre 5,7 y 6,3 y una osmolalidad de 260 – 315 mOsmol/Kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada

La dosis es de una gota de Travoprost Rafarm 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 fármaco por vía oftálmica, las aplicaciones de los distintos productos deben espaciarse al menos 5 minutos (ver sección 4.5).

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 Travoprost Rafarm vaya a sustituir a otro fármaco antiglaucoma oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro fármaco e iniciarse la administración de Travoprost Rafarm al día siguiente.

##### Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de travoprost en pacientes menores de 18 años por lo que no se recomienda su utilización en estos pacientes hasta que se disponga de información adicional.

##### Insuficiencia hepática y renal

Travoprost 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 14 ml/min). No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

### Forma de administración

Vía oftálmica.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Travoprost 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.

En ensayos clínicos controlados se ha informado que la utilización de travoprost está relacionada con la aparición de oscurecimiento de la piel periorbital y/o del párpado en un 0,4% de los pacientes.

Travoprost 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 travoprost 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 travoprost 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.

Se recomienda precaución cuando se utiliza travoprost 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 conocidos de riesgo de edema macular quístico.

Debe evitarse el contacto de travoprost con la piel ya que se ha demostrado en conejos que travoprost presenta absorción transdérmica.

Travoprost se puede utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos que predispongan a sufrir iritis/uveitis.

Las prostaglandinas y los análogos de las prostaglandinas son biológicamente activos y pueden absorberse a través de la piel. Las mujeres embarazadas o que están intentando quedarse embarazadas deben tomar las precauciones adecuadas para evitar la exposición directa al contenido del frasco. En el improbable caso de entrar en contacto con una cantidad importante de colirio, limpiar inmediatamente y por completo el área afectada.

Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio.

Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. Altera el color de las lentes de contacto blandas.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio, utilizado normalmente como conservante en productos oftálmicos, causa queratopatía puntata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Se aconseja realizar un estrecho seguimiento de aquellos pacientes que utilicen Travoprost Rafarm con frecuencia o durante un periodo de tiempo prolongado puesto que contiene cloruro de benzalconio.

Este medicamento puede producir reacciones en la piel porque contiene macrogol-15-hidroxiestearato.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil/contracepción

Travoprost no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a no ser que se adopten medidas anticonceptivas adecuadas (ver sección 5.3).

##### Embarazo

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

##### Lactancia

Se desconoce si el travoprost procedente del colirio 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 travoprost en mujeres en periodo de lactancia.

##### Fertilidad

No existen datos en relación a los efectos de travoprost sobre la fertilidad humana.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de travoprost sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinaria.

#### **4.8. Reacciones adversas**

En estudios clínicos que incluyeron 4400 pacientes se administró travoprost una vez al día como monoterapia o bien como terapia coadyuvante al timolol 0,5%. No se notificaron reacciones adversas oftálmicas o sistémicas graves relacionadas con el medicamento en ninguno de los estudios clínicos. La reacción adversa relacionada con el tratamiento con travoprost en monoterapia notificada con mayor frecuencia fue hiperemia ocular (22,0%), incluyendo hiperemia ocular, conjuntival o escleral. La hiperemia fue leve en el 83,6% de los pacientes que la experimentaron. Casi la totalidad de los pacientes (98%) que experimentaron hiperemia no interrumpieron el tratamiento a consecuencia de este efecto. En ensayos clínicos en fase III con una duración de 6 a 12 meses, la hiperemia disminuyó con el tiempo. En un estudio

clínico a largo plazo post-autorización de 5 años de duración, en el que participaron 502 pacientes, se administró travoprost una vez al día. No se notificaron reacciones adversas oftálmicas o sistémicas graves relacionadas con travoprost en el estudio clínico. La reacción adversa relacionada con el tratamiento con travoprost notificada con mayor frecuencia fue hiperpigmentación del iris (29,5%) (Ver sección 4.4). La hiperemia ocular valorada como relacionada con el uso de travoprost fue notificada con una incidencia del 10,0% con un 2% de los pacientes notificados de hiperemia ocular que interrumpieron la participación en el estudio por esta reacción adversa.

Las siguientes reacciones adversas fueron valoradas como relacionadas con el tratamiento (con travoprost en monoterapia) y se clasificaron de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (= 1/10), frecuentes (>1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 a = 1/100), raras (>1/10.000 a = 1/1000), o muy raras (= 1/10.000). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad, dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Herpes simple, queratitis herpética
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármaco, alergia estacional
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Disgeusia, mareo, defecto del campo visual
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Hiperemia ocular, hiperpigmentación del iris
	Frecuentes	Queratitis punteada, inflamación de cámara anterior, dolor ocular, fotofobia, secreción ocular, molestia ocular, agudeza visual disminuida, visión borrosa, ojo seco, prurito en el ojo, lagrimeo aumentado, eritema del párpado, edema de párpado, crecimiento de las pestañas, alteración del color de las pestañas
	Poco frecuentes	erosión corneal, uveítis, queratitis, inflamación ocular, ftopsia, blefaritis, edema conjuntival, halo visual, conjuntivitis, folículos conjuntivales, hipoestesia del ojo, meibomitis, ectropión, pigmentación de la cámara anterior, midriasis, catarata, costra en margen de párpado, astenopía
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Frecuencia cardíaca irregular, palpitaciones, frecuencia cardíaca disminuida
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Presión arterial disminuida, presión arterial aumentada, hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea, asma, trastorno respiratorio, dolor orofaríngeo, tos, disfonía, congestión nasal, irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Úlcera péptica reactivada, trastorno gastrointestinal, estreñimiento

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hiperpigmentación de la piel (periocular)
	Poco frecuentes	Dermatitis alérgica, edema periorbital, dermatitis de contacto, eritema, erupción, cambios de color del pelo, textura anormal del pelo, hipertrichosis, madarosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Astenia, malestar general

Las siguientes reacciones adversas identificadas durante la experiencia postcomercialización fueron notificadas previamente en ensayos clínicos con travoprost como monoterapia:

Reacciones adversas oculares: edema macular (ver también sección 4.4), ojos hundidos.

Reacciones adversas sistémicas: bradicardia, taquicardia, empeoramiento del asma, vértigo, acúfenos, PSA elevado, crecimiento anormal del pelo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano : [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9. 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 travoprost puede eliminarse del ojo(s) con agua templada. En caso de sospecha de ingestión oral, el tratamiento es de soporte y sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos - Análogos de prostaglandinas. Código ATC: S01E E04

#### Mecanismo de acción

Travoprost, un análogo de la prostaglandina F2a, 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.

Se dispone de datos de la administración coadyuvante de travoprost 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 travoprost 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 pupila óptica en conejos tras 7 días de administración oftálmica (1,4 microgramos, una vez al día).

### **5.2. 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 20 ng/g de ácido libre en el humor acuoso, una a dos horas después de la administración oftálmica de travoprost. Las concentraciones en humor acuoso descendieron con una semivida de aproximadamente 1,5 horas.

#### Distribución

Con la administración oftálmica de travoprost a voluntarios sanos, se ha demostrado una baja exposición sistémica al ácido libre activo. Se observaron concentraciones plasmáticas máximas de ácido libre activo de 25 pg/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 10 pg/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<sub>2a</sub> 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. Travoprost 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 14 ml/min). No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

### **5.3. 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 <sup>3</sup>H-travoprost. Los estudios de reproducción y desarrollo han mostrado un potente efecto sobre la pérdida fetal, con un elevado índice en ratas y ratones con niveles plasmáticos de 180 pg/ml y 30 pg/ml, respectivamente, que corresponden a 1,2 a 6 veces la exposición clínica (hasta 25 pg/ml).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de benzalconio  
Macrogol-15-hidroxiestearato  
Trometamol  
Ácido bórico (E-284)  
EDTA disódico  
Manitol (E-421)  
Ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico (para ajustar el pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

Ninguna conocida.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polipropileno con gotero dispensador de LDPE (polietileno de baja densidad) y tapón de HDPE (polietileno de alta densidad).

Cada frasco contiene 2,5 ml de solución.

Envases con 1 frasco.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

RAFARM, S.A.  
12 Korinthou str., N. Psihiko  
15451 Attiki  
Greece

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Noviembre 2014

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**