

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sinetrav 40 microgramos/ml colirio en solución.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 40 microgramos de travoprost.

Excipientes con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 2 mg de macroglicérol hidroxistearato 40.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución acuosa, incolora y transparente.

pH: 6,0-7,5

Osmolaridad: 290 mOsm/kg \pm 10%

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos de 2 meses de edad a < 18 años con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Uso en adultos, incluida población de edad avanzada

La dosis es de una gota de Sinetrav 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 nasolagrimonal 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 está usando más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los distintos medicamentos 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 se vaya a sustituir un medicamento antiglaucoma oftálmico con Sinetrav, se debe interrumpir la administración de ese otro medicamento e iniciarse la administración de Sinetrav al día siguiente.

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 solo 14 ml/min). No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Sinetrav se puede utilizar 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 5.1).

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

Forma de administración

Vía oftálmica.

Para pacientes que llevan lentes de contacto, por favor ver sección 4.4.

Sinetrav colirio en solución es una solución estéril que no contiene conservantes.

Después de retirar la cápsula de cierre, Sinetrav colirio en solución está listo para su uso. Para evitar la 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

Cambio de color del ojo

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.

Cambios periorbitales y del párpado

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. También se ha observado con análogos de prostaglandinas cambios periorbitales y en el párpado incluyendo profundización del surco del párpado.

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 con 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 neovascular, de ángulo cerrado, de ángulo estrecho o congénito y sólo hay experiencia limitada en enfermedad ocular tiroidea, en glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo. Travoprost por tanto debe 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_{2a}. 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 de riesgo conocidos de edema macular cistoide.

Iritis/uveítis

En pacientes con factores de riesgo conocidos que predispongan a padecer iritis/uveítis, travoprost se debe utilizar con precaución.

Contacto con la piel

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

Las prostaglandinas y análogos de las prostaglandinas son compuestos biológicamente activos que pueden absorberse a través de la piel. Las mujeres embarazadas o que estén tratando de quedarse 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, límpiense de inmediato y minuciosamente la zona expuesta.

Lentes de contacto

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

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede causar reacciones en la piel porque contiene hidroxistearato de macroglicérol 40.

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 5.1). 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.

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. Sinetrav no debe utilizarse durante el embarazo excepto si es estrictamente necesario.

Lactancia

Se desconoce si 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 Sinetrav en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Travoprost tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, sin embargo, como con cualquier colirio, 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.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos con travoprost, 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 travoprost.

Clasificación de Órganos por Sistema	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 en el ojo, irritación ocular

	Poco frecuentes	erosión corneal, uveítis, iritis, inflamación de la 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 el margen del párpado, crecimiento de las pestañas
	Raras	iridociclitis, herpes simplex oftálmico, inflamación ocular, fotopsia, eczema en los párpados, edema conjuntival, halo visual, folículos conjuntivales, hipoestesia del ojo, triquiasis, meibomitis, pigmentación de la cámara anterior, midriasis, astenopía, hiperpigmentación de las pestañas, engrosamiento de las pestañas
	No conocida	edema macular, ojos hundidos, surco palpebral hundido
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	vértigo, acúfenos
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	palpitaciones
	Raras	frecuencia cardiaca irregular, frecuencia cardiaca 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 en fase 3 de 3 meses y un estudio farmacocinético de 7 días, que incluyeron 102 pacientes pediátricos expuestos a travoprost, 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 5.1). 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, todas notificadas como eventos individuales con una incidencia del 1,3% frente al 0,0% observada en adultos.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. 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_{2a}, es un agonista completo muy selectivo que 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. Se puede mantener un descenso significativo de la presión intraocular durante periodos superiores a 24 horas con una única dosis.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico, los pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular tratados con travoprost (conservado con polyquaternium) administrado una vez al día por la noche, mostraron reducciones de 8 a 9 mmHg (aproximadamente el 33%) respecto al valor base de la presión intraocular de 24 a 26 mmHg. Se dispone de datos sobre 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 estos medicamentos para el glaucoma. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso coadyuvante con otros medicamentos hipotensivos oftálmicos.

Farmacología secundaria

Travoprost aumentó significativamente el flujo sanguíneo en la papila del nervio óptico en conejos tras 7 días de administración tópica oftálmica (1,4 microgramos, una vez al día).

Travoprost conservado con polyquaternium-1 produjo una toxicidad mínima en la superficie ocular, en comparación con el colirio conservado con cloruro de benzalconio, en cultivos de células corneales humanas y tras la administración tópica oftálmica en conejos.

Población pediátrica

La eficacia de travoprost en pacientes pediátricos desde los 2 meses de edad a menores de 18 años de edad se demostró en un estudio clínico de 12 semanas de duración, doble ciego, 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 en los grupos de travoprost y timolol fueron similares (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 1,8 mmHg en el grupo de travoprost y 7,3 mmHg 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 observó 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 correlacionadas por paciente cuyo diagnóstico primario y estrato de PIO basal están en el modelo.

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/ml 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 post-dosis. A continuación, los niveles plasmáticos descendieron rápidamente por debajo del límite de cuantificación del ensayo de 10 pg/ml antes de 1 hora post-administración. Debido a las bajas concentraciones plasmáticas y a su rápida eliminación tras la administración oftálmica, no se ha podido determinar la semivida de eliminación del ácido libre activo en humanos.

Metabolismo o 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_{2a} que se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxilo y fragmentación 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.

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 10 pg/ml por debajo del límite de cuantificación del ensayo (BLQ) a 54,5 pg/ml. En 4 estudios previos de farmacocinética sistémica en poblaciones adultas, las concentraciones plasmáticas de ácido libre de travoprost oscilaron desde el BLQ a 52,0 pg/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 travoprost es extremadamente baja en todos los grupos de edad evaluados.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad ocular en monos, la administración de travoprost a una dosis de 0,45 microgramos, dos veces al día, demostró inducir un aumento en el tamaño de la fisura palpebral. La administración tópica 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 en rata, ratones y conejo por vía sistémica. Los hallazgos se relacionaron con la actividad agonista del receptor PF en el útero, con embrioletalidad temprana, pérdida tras implantación y fetotoxicidad. En la rata gestante, 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 (180 pg/ml y 30 pg/ml plasmáticos, respectivamente) a exposiciones de 1,2 a 6 veces la exposición clínica (hasta 25 pg/ml).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Macroglicérol hidroxistearato 40
Ácido bórico (E-284)
Manitol (E-421)
Cloruro de sodio
Propilenglicol (E-1520)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Después de la primera apertura, este medicamento no requiere ninguna condición especial de almacenamiento.

Sinetrav colirio en solución deberá desecharse 28 días después de la primera apertura del envase multidosis.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en una caja de cartón que incluye un envase multidosis (PP) blanco de 5 ml con un sistema de bombeo (PP, HDPE, LDPE), un cilindro de presión verde y un tapón (HDPE) que contiene 2,5 ml de la solución oftálmica.

Sinetrav colirio en solución está disponible en los siguientes formatos:

1 x 2,5 ml (un envase multidosis de 2,5 ml)
3 x 2,5 ml (tres envases multidosis de 2,5 ml)
Las cajas contienen 1 o 3 frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Horus Pharma
22 Allée Camille Muffat
INEDI 5
06200 NiceFrancia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82673

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

Noviembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2021