

## DUO-TRAVATAN

travoprostá 0,004%

timolol 0,5%

maleato

Solução Oftálmica Estéril

FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÃO:

Frasco plástico conta-gotas contendo 2,5 ml de Solução Oftálmica Estéril.

Via tópica ocular.

USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO:

Cada ml (aproximadamente 30 gotas) de DUO-TRAVATAN contém:

Travoprostá..... 0,040 mg

Maleato de Timolol.....6,8 mg (equivalente a 5 mg de timolol base)

Veículo constituído de manitol, trometamol, óleo de rícino polioxil 40 hidrogenado, ácido bórico, edetato dissódico, trometamol e/ou ácido clorídrico (para ajuste do pH) cloreto de benzalcônio como conservante e água purificada q.s.p. 1 ml.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

AÇÃO DO MEDICAMENTO:

DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica reduz a pressão intra-ocular. O início da redução da pressão intra-ocular pode ser geralmente notado dentro de 30 minutos após a aplicação do medicamento.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO:

DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica é indicado para reduzir a pressão intra-ocular no glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular.

RISCOS DO MEDICAMENTO:

**Contra-indicações:** Você não deve usar DUO-TRAVATAN se tiver alergia conhecida a qualquer ingrediente do medicamento ou se tiver problemas respiratórios ou cardíacos.

**Advertências:** DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica contém travoprostá, uma substância que pode alterar gradualmente a cor dos olhos. Há casos de escurecimento da pele envolta dos olhos. Também pode ocorrer alteração gradual dos cílios dos olhos tratados. As alterações incluem o aumento do comprimento, espessura, cor e/ou número de cílios. Estas alterações podem ser permanentes. DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica contém também maleato de timolol, uma substância que pode levar a reações adversas respiratórias graves e reações cardíacas, quando aplicado por via injetável ou ocular. Há casos de morte em pessoas com asma e raramente morte associada com problemas cardíacos. Você deve parar de usar DUO-TRAVATAN se tiver qualquer sensação diferente no coração. Você deve parar o tratamento gradualmente antes de passar por uma cirurgia com anestesia geral. Você deve usar DUO-TRAVATAN com cuidado se tiver baixa taxa de açúcar no sangue ou se for diabético em tratamento com insulina ou medicamentos para abaixar a taxa de açúcar no sangue. Substâncias como o maleato de timolol podem esconder os sinais e sintomas da baixa taxa de açúcar no sangue e também podem esconder certos sinais que aparecem nas pessoas com hipertireoidismo como, por exemplo, batimento acelerado do coração. Se você tiver hipertireoidismo não deve parar de usar DUO-TRAVATAN de repente, pois a parada repentina do medicamento pode gerar uma crise tireoidiana.

**Precauções:** Você não deve tocar o conta-gotas do frasco para evitar a contaminação do medicamento. O uso de medicamento ocular contaminado pode resultar em sérios danos para os olhos e conseqüente perda da visão. Se durante o tratamento ocorrer algum trauma ocular, infecção ou cirurgia ocular, você deve procurar imediatamente orientação médica para decidir quanto a continuar ou não o uso do medicamento. Se você tiver reações oculares como conjuntivite e reações nas pálpebras, procure orientação médica. Este medicamento contém um conservante que pode ser absorvido por lentes de contato. As lentes de contato devem ser retiradas antes de usar o produto e recolocadas 15 minutos após a aplicação.

Se você tiver histórico de alergia grave a diversas substâncias, você pode se tornar mais susceptível a ter reações alérgicas, enquanto estiver usando DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica.

**Interações medicamentosas:** Você deve consultar o seu médico antes de utilizar DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica junto com outros medicamentos por via oral ou ocular, pois DUO-TRAVATAN pode interagir com os seguintes tipos de medicamentos: agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, digitálicos, antagonistas do cálcio, depletors de catecolaminas, quinidina, clonidina e epinefrina injetável.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica. Informe seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Não existem estudos em crianças com este medicamento.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

## MODO DE USO:

DUO-TRAVATAN é uma solução incolor a amarelo clara.

Pingue uma gota no(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia pela manhã ou à noite. Não pingue mais de uma vez por dia, pois o uso com maior frequência pode diminuir o efeito de redução da pressão intra-ocular. Se você estiver usando mais de um produto oftálmico, deve usá-los com intervalo mínimo de 5 minutos.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

## REAÇÕES ADVERSAS:

As reações oculares desagradáveis mais comuns são:

Em 13 a 15 % dos pacientes: vermelhidão dos olhos.

Em 5 a 10 % dos pacientes: diminuição da nitidez visual, olho seco, desconforto ocular, sensação de corpo estranho, crescimento de cílios e sensibilidade à luz.

Em 1 a 4% dos pacientes: visão borrada, conjuntivite, mancha na córnea e inflamação da córnea, distúrbios na pálpebra, dor e coceira.

As reações desagradáveis não oculares mais comuns em 2 a 6 % dos pacientes são: dor nas articulações, inflamação das articulações, bronquite, sintomas de resfriado, dor de cabeça, pressão alta, infecção, dor e infecção urinária.

**ATENÇÃO:** Este é um medicamento novo e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para a comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

## CONDUTA EM CASO SUPERDOSE:

Se você colocar uma grande quantidade de DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica nos olhos de uma só vez, lave os olhos com água. Devido a presença de maleato de timolol na fórmula do medicamento, você pode ter tontura, dor de cabeça, falta de ar, diminuição dos batimentos do coração, parada cardíaca. Em caso de superdose ou ingestão acidental, procure orientação médica.

## CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO:

Você deve conservar o medicamento em temperatura ambiente (15 a 30 °C).

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DUO-TRAVATAN é uma solução oftálmica aquosa, tamponada, isotônica e estéril de travoprostá e maleato de timolol, com um pH em torno de 6,0 e osmolalidade de aproximadamente 290 mOsm/kg.

**Farmacodinâmica:** DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica aplicado topicamente nos olhos possui a ação de reduzir a pressão intra-ocular elevada e normal, acompanhada ou não de glaucoma. A pressão intra-ocular elevada é o principal fator de risco na patogênese da perda do campo visual causada pelo glaucoma. Quanto maior o nível da pressão intra-ocular, maior a probabilidade de perda do campo visual glaucomatoso e de dano ao nervo óptico. O estudo avançado da intervenção do glaucoma (EAIG) estabeleceu a pressão intra-ocular elevada como um fator de risco para perda do campo visual no glaucoma. Olhos com pressão intra-ocular abaixo de 18 mmHg em todas as consultas tiveram pequena ou nenhuma perda do campo visual durante um período de monitoramento de 6 anos. DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica contém dois componentes ativos, travoprostá e maleato de timolol, que reduzem a pressão intra-ocular por mecanismos de ação complementares. Travoprostá ácido livre é um agonista altamente seletivo do receptor prostanoide FP, que reduz a pressão intra-ocular pelo aumento do escoamento uveoescleral. A redução da pressão intra-ocular inicia-se dentro de aproximadamente 2 horas após a administração e o efeito máximo é atingido após 12 horas. Uma redução significativa da pressão intra-ocular pode ser mantida por períodos que excedem 24 horas com uma única dose. Observações repetidas por um período de um ano indicam que o efeito redutor da pressão intra-ocular da travoprostá é bem mantido. O maleato de timolol é um agente bloqueador do receptor adrenérgico beta 1 e beta 2 (não seletivo) que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizadora de membrana) significativas. O mecanismo de ação exato da ação hipotensiva ocular do timolol não está totalmente estabelecido. Estudos tonográficos e fluorfotométricos no homem indicam que sua ação predominante está relacionada à formação reduzida de humor aquoso. Entretanto, em alguns estudos foi observado também um leve aumento na facilidade do escoamento. O início da redução da pressão intra-ocular após a aplicação de timolol pode ser geralmente notado dentro de 30 minutos após uma única dose. O efeito máximo ocorre geralmente em 1 a 2 horas e uma redução significativa da pressão intra-ocular pode ser mantida por períodos de até 24 horas após uma única dose. Observações repetidas por um período de um ano indicam que o efeito redutor da pressão intra-ocular com timolol é bem mantido.

### **Farmacocinética:**

**Absorção:** Travoprostá e timolol são absorvidos através da córnea, onde a travoprostá sofre rápida hidrólise do éster para o ácido livre ativo. Após a aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica, uma vez por dia, em indivíduos saudáveis (N=15), durante 3 dias, a travoprostá ácido livre não foi quantificável nas amostras de plasma da maioria dos indivíduos (80%) e não foi detectável em qualquer das amostras uma hora após a aplicação. Naqueles indivíduos nos quais a travoprostá ácido livre foi mensurável (<sup>3</sup>0,01 ng/ml, limite do ensaio de quantificação), as concentrações plasmáticas variaram de 0,011 a 0,020 ng/ml. A concentração de pico média do timolol no estado de equilíbrio foi de 0,692 ng/ml, após a aplicação da solução de DUO-TRAVATAN uma vez por dia. O T<sub>max</sub> do timolol foi observado dentro de uma hora após a aplicação.

**Distribuição:** Travoprostá ácido livre pode ser medida no humor aquoso durante as primeiras horas nos animais e no plasma humano somente durante a primeira hora após a aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica. Timolol pode ser medido no humor aquoso após

aplicação tópica ocular de timolol e no plasma por até 12 horas após a aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica.

**Metabolismo:** Travoprostá, uma pró-droga de éster isopropil, é hidrolisada pelas esterases na córnea para o ácido livre farmacologicamente ativo. Sistemicamente, travoprostá ácido livre é metabolizado para metabólitos inativos através da beta-oxidação da cadeia alfa do ácido carboxílico, resultando nos análogos 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor, oxidação do grupo 15-hidroxil, bem como a redução da dupla ligação 13,14. A eliminação do ácido livre do plasma é rápida com um T<sub>1/2</sub> médio aparente de aproximadamente 45 minutos. Não houve diferenças nas concentrações plasmáticas entre os dias 1 e 3, indicando que o estado de equilíbrio foi logo alcançado e que não houve acúmulo.

Nos humanos, timolol é primeiramente metabolizado por duas rotas envolvendo oxidação por abertura do anel da morfolina. Uma rota produz uma cadeia lateral de etanolamina no anel tiadiazol e a outra uma cadeia lateral no nitrogênio da morfolina e uma segunda cadeia lateral similar com um grupo carbonil adjacente ao nitrogênio. O T<sub>1/2</sub> de eliminação terminal aparente do timolol no plasma é de aproximadamente 4 horas após a aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica.

**Excreção:** Travoprostá ácido livre e seus metabólitos são excretados principalmente pelos rins. Nos humanos, menos de 2% da dose tópica ocular de travoprostá foi recuperada na urina como ácido livre. Timolol e seus metabólitos são principalmente excretados pelos rins. Aproximadamente 20% de uma dose de timolol é excretada intacta na urina e o restante é excretado na urina como metabólitos.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Em um estudo clínico de 3 meses, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intra-oculares basais médias de 27 a 30 mmHg, o efeito redutor da PIO média gerado por DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica, aplicado uma vez por dia, foi de 9 a 12 mmHg, 1 a 2 mmHg maior que TRAVATAN (Solução Oftálmica de travoprostá 0,004%), aplicado uma vez por dia à noite, e 2 a 3 mmHg maior que a Solução Oftálmica de Timolol 0,5%, aplicada 2 vezes por dia. O efeito redutor máximo da PIO gerado por DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica foi observado às 8:00 h da manhã (24 horas após a aplicação) com uma diferença sobre o TRAVATAN maior neste horário do dia.

Em dois estudos clínicos controlados de 3 meses em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intra-oculares basais médias de 23 a 26 mmHg, o efeito redutor da PIO média gerado pelo DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica, aplicado uma vez por dia pela manhã, foi de 7 a 9 mmHg. As reduções médias da PIO foram similares àquelas alcançadas pela terapia concomitante de TRAVATAN Solução, aplicado uma vez por dia à noite e a Solução Oftálmica de Timolol 0,5% aplicada uma vez por dia pela manhã. As diferenças na alteração da PIO média em relação à linha de base às 10:00 h e 16:00 h foram de aproximadamente 1 mmHg, favorecendo a terapia concomitante. Não foram observadas diferenças às 8:00 h.

Nestes estudos, foi observado que a capacidade de DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica de reduzir a pressão intra-ocular abaixo de 18 mmHg estava relacionada à PIO basal. No estudo clínico de 3 meses comparando a redução da PIO pelo DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica com TRAVATAN e Timolol 0,5%, onde as pressões intra-oculares basais foram de 27 a 30, cinquenta (50%) dos pacientes tratados com DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica atingiram PIO abaixo de 18 mmHg em pelo menos um horário em toda consulta. Nos dois estudos de 3 meses comparando o efeito redutor da PIO gerado pelo DUO-TRAVATAN com a terapia concomitante de TRAVATAN mais Timolol 0,5%, onde as pressões intra-oculares basais foram de 23 a 26 mmHg, aproximadamente 74% dos pacientes tratados com DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica atingiram PIO abaixo de 18 mmHg em pelo menos um horário em toda consulta.

Não foram realizados estudos com a solução oftálmica de DUO-TRAVATAN ou de Timolol 0,5% em pacientes com insuficiência renal ou hepática. TRAVATAN foi estudado em pacientes com insuficiência hepática e também em pacientes com insuficiência renal. Nenhuma alteração clinicamente relevante nos dados laboratoriais de análise da urina, química do sangue e hematologia foram observados nestes pacientes.

#### INDICAÇÕES:

DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica é indicado para a redução da pressão intra-ocular elevada em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, nos quais a terapia com um único agente não é suficiente para reduzir a pressão intra-ocular.

#### CONTRA-INDICAÇÕES:

DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à travoprost, timolol, cloreto de benzalcônio ou qualquer outro ingrediente deste produto. DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica também é contra-indicado em pacientes com asma brônquica, histórico de asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica severa, bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau, insuficiência cardíaca manifesta ou choque cardiogênico.

#### MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO.

Para evitar contaminação não tocar o conta-gotas. Conservar o produto em temperatura ambiente (15 a 30 °C)

#### POSOLOGIA:

A dose recomendada é uma gota no(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia pela manhã ou à noite. A dose de DUO-TRAVATAN não deve exceder uma vez por dia, visto que foi demonstrado que a aplicação com maior frequência de análogos da prostaglandina pode diminuir o efeito redutor da pressão intra-ocular.

Se mais de um produto oftálmico tópico estiver sendo usado, os produtos devem ser administrados com intervalo de, no mínimo, 5 minutos.

#### ADVERTÊNCIAS:

Existem relatos de que travoprost e outros análogos da prostaglandina causam alterações nos tecidos pigmentados. As alterações relatadas com maior frequência foram aumento na pigmentação da íris e tecido periorbital (pálpebra) e aumento na pigmentação e crescimento de cílios. Estas alterações podem ser permanentes. DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica pode alterar gradualmente a cor dos olhos, aumentando a quantidade de pigmento castanho na íris através do aumento do número de melanossomas (grânulos de pigmento) nos melanócitos. Os efeitos a longo prazo nos melanócitos e as consequências de um dano potencial aos melanócitos e/ou deposição de grânulos de pigmento em outras áreas dos olhos não são atualmente conhecidos. A alteração da cor da íris ocorre lentamente e pode não ser perceptível por meses ou anos. Os pacientes devem estar cientes da possibilidade de alteração da cor da íris.

O escurecimento da pele palpebral tem sido relatado em associação ao uso de travoprostá. DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica pode alterar gradualmente os cílios dos olhos tratados. As alterações incluem o aumento do comprimento, espessura, pigmentação e/ou número de cílios. Os pacientes tratados em apenas um dos olhos devem estar cientes da possibilidade de aumento da pigmentação castanha da íris, do tecido periorbitário e/ou palpebral e dos cílios, no olho tratado, ocorrendo assim heterocromia entre os olhos. Pode ocorrer disparidade entre os olhos no comprimento, espessura e/ou número de cílios. As mesmas reações adversas que ocorrem com a administração sistêmica de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem ocorrer com a administração tópica. Por exemplo, reações respiratórias severas e reações cardíacas, incluindo morte por broncoespasmo em pacientes com asma e raramente morte associada a insuficiência cardíaca foram relatadas após a administração sistêmica ou oftálmica de maleato de timolol.

**Insuficiência Cardíaca:** A estimulação simpática pode ser essencial para manter a circulação em pessoas com contratilidade miocárdica diminuída e sua inibição por bloqueador de receptor beta-adrenérgico pode precipitar insuficiência mais severa.

**Pacientes sem histórico de insuficiência cardíaca:** A depressão continuada do miocárdio por agentes beta-bloqueadores por um período de tempo pode, em alguns casos, levar à insuficiência cardíaca. Ao primeiro sinal ou sintoma de insuficiência cardíaca, interromper o uso de DUO-TRAVATAN.

**Doença pulmonar obstrutiva:** Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (ex.: bronquite crônica, enfisema) de intensidade leve ou moderada, doença broncoespástica ou histórico de doença broncoespástica não devem, em geral, ser tratados com beta-bloqueadores ou produtos que contenham beta-bloqueadores, incluindo DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica.

**Cirurgia:** A necessidade da retirada de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes de cirurgia é controversa. O bloqueio do receptor beta-adrenérgico prejudica a habilidade do coração para responder ao estímulo reflexo mediado beta-adrenergicamente. Isto pode aumentar o risco da anestesia geral em procedimentos cirúrgicos. Alguns pacientes tratados com agentes bloqueadores do receptor adrenérgico sofreram hipotensão severa prolongada durante a anestesia. Também houve casos de dificuldade de reiniciar e manter o batimento cardíaco. Por estas razões, recomenda-se suspender gradualmente o uso destes agentes em caso de cirurgia sob anestesia geral. Se necessário durante a cirurgia, os efeitos dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem ser revertidos com doses suficientes de agonistas adrenérgicos.

**Diabetes Mellitus:** Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sinais e sintomas da hipoglicemia aguda, devendo ser administrados com cuidado em pacientes sujeitos à hipoglicemia espontânea ou diabéticos (especialmente aqueles com diabetes lábil) sob tratamento com insulina ou agentes hipoglicemiantes orais.

**Tireotoxicose:** Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar certos sinais clínicos (ex.: taquicardia) do hipertireoidismo. Pacientes com suspeita de desenvolver tireotoxicose devem ser cuidadosamente controlados para evitar a retirada abrupta dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, a qual pode precipitar uma crise de tireotoxicose.

#### PRECAUÇÕES:

**Gerais:** Casos de ceratite bacteriana têm sido associados com o uso de frascos dose-múltipla de produtos oftálmicos tópicos. Estes frascos foram inadvertidamente contaminados pelos pacientes, os quais, na maioria dos casos, tinham uma doença corneana intercorrente ou uma ruptura na

superfície epitelial. Os pacientes podem sofrer um aumento lento da pigmentação castanha da íris. Esta alteração pode não ser perceptível por meses ou anos, ocorrendo predominantemente em pacientes com íris de cores mescladas, tais como castanha-azulada, castanha-acinzentada, castanha-amarelada, castanha-esverdeada, mas também foi observada em pacientes de olhos castanhos. Acredita-se que a alteração de cor seja devida ao aumento do conteúdo de melanina dos melanócitos estromais da íris. O mecanismo de ação exato ainda não é conhecido. Tipicamente, a pigmentação castanha ao redor da pupila se espalha concentricamente em direção à periferia nos olhos afetados, porém a íris inteira ou partes dela podem tornar-se mais acastanhadas. Até que mais informações sobre o aumento da pigmentação castanha estejam disponíveis, os pacientes devem ser examinados regularmente e, dependendo da situação, o tratamento deve ser interrompido se o aumento da pigmentação prosseguir.

DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica deve ser usado com precaução em pacientes com inflamação intra-ocular ativa (irite/uveíte). Edema macular, incluindo edema macular cistóide, tem sido relatado durante o tratamento com análogos da prostaglandina F2a. Estes relatos ocorreram principalmente em pacientes afácicos, pseudofácicos com ruptura de cápsula posterior ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular. DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica deve ser usado com precaução nestes pacientes. DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica não foi avaliado no tratamento do glaucoma de ângulo estreito, glaucoma inflamatório ou neovascular. Foi relatado descolamento de coróide após cirurgia filtrante com a administração de terapia aquosa supressora (ex.: Timolol)

**Anafilaxia:** Os pacientes com histórico de atopia ou com histórico de reações anafiláticas severas a diversos alérgenos, enquanto estiverem usando beta-bloqueadores, tornam-se mais responsivos a repetidas exposições a estes alérgenos, sejam estas acidentais, para diagnóstico ou terapêuticas. Tais pacientes podem não responder às doses usuais de epinefrina no tratamento de reações anafiláticas.

**Fraqueza muscular:** Tem sido relatado que os bloqueadores beta-adrenérgicos potencializam a fraqueza muscular consistente com certos sintomas miastênicos (ex.: diplopia, ptose e fraqueza generalizada). Entretanto, o maleato de timolol raramente aumenta a fraqueza muscular em pacientes com miastenia gravis ou sintomas miastênicos.

**Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade:** Estudos de carcinogenicidade de 2 anos em camundongos e ratos com doses subcutâneas de 10, 30 ou 100 mg/kg/dia de travoprost, não demonstraram evidência de potencial carcinogênico. Entretanto, na dose de 100 mg/kg/dia, os ratos machos foram tratados por somente 82 semanas e a máxima dose tolerada (MDT) não foi atingida no estudo com os camundongos. A dose mais alta (100 mg/kg/dia) corresponde a níveis de exposição 400 vezes maiores que a exposição na máxima dose ocular humana recomendada (MDOHR), com base nos níveis ativos da droga no plasma. Travoprost não foi mutagênico no teste de Ames, nos testes de micronúcleos em camundongos e nos ensaios de aberração de cromossomos em ratos. Um leve aumento na frequência mutagênica foi observado em um de dois ensaios de linfoma de camundongo na presença de enzimas de ativação S-9 de rato. Travoprost não afetou os índices de reprodução ou fertilidade de ratos (machos e fêmeas) em doses subcutâneas de até 10 mg/kg/dia (250 vezes a máxima dose ocular humana recomendada de 0,04mg/kg/dia). O número médio de corpos lúteos foi reduzido e as perdas na pós-implantação foram aumentadas nessa dose. Estes efeitos não foram observados na dose de 3 mg/kg/dia (75 vezes a máxima dose ocular humana recomendada). Em um estudo de 2 anos, no qual o maleato de timolol foi administrado por via oral em ratos, houve um aumento estatisticamente significativo na incidência de feocromocitomas adrenais em machos, na dose de 300 mg/kg/dia (aproximadamente 42000 vezes a MDOHR). O mesmo não foi observado com doses orais de aproximadamente 14000 vezes a MDOHR. Em um estudo vitalício, no qual o maleato de timolol foi administrado por via oral em camundongos, houve um aumento estatisticamente significativo na incidência de tumores pulmonares benignos e malignos, pólipos uterinos benignos e adenocarcinomas mamários em camundongos fêmeas na dose de 500



mg/kg/dia (aproximadamente 71000 vezes a MDOHR), mas não nas doses de 5 a 50 mg/kg/dia (aproximadamente 700 ou 7000 vezes a MDOHR, respectivamente). Em um estudo subsequente em camundongos fêmeas, no qual as avaliações pós-morte ficaram limitadas ao útero e pulmões, um aumento estatisticamente significativo na incidência de tumores pulmonares foi novamente observado na dose de 500 mg/kg/dia.

O aumento na ocorrência de adenocarcinomas mamários foi associado com a elevação de prolactina sérica, observada em camundongos fêmeas tratadas com doses orais de timolol de 500mg/kg/dia, mas não observada com doses de 5 ou 50 mg/kg/dia. Um aumento da incidência de adenocarcinomas mamários em roedores foi associado com a administração de vários outros agentes terapêuticos que elevam a prolactina sérica, porém nenhuma correlação entre níveis de prolactina sérica e tumores mamários foi estabelecida para humanos. Além disso, em mulheres adultas tratadas com doses orais de até 60 mg de maleato de timolol (máxima dose oral humana recomendada), não houve alterações clínicas relevantes da prolactina sérica.

O maleato de timolol foi desprovido de potencial mutagênico no teste *in vivo* (camundongo) de micronúcleos e teste citogenético ( doses até 800 mg/kg) e no teste *in vitro* de transformação de célula neoplásica (até 100 mg/ml). No teste de Ames as maiores concentrações de timolol empregadas, 5000 ou 10000 mg/placa, foram associadas com elevações estatisticamente significantes de mutantes observadas com cepas teste TA100 (testes em 7 replicatas), mas não em 3 cepas remanescentes. Nos ensaios com cepas teste TA100 não foi observada nenhuma relação dose resposta consistente e a proporção do teste para mutantes controle não alcançou 2. Uma proporção 2 é normalmente considerada o critério para teste de Ames positivo. Estudos de reprodução e fertilidade com maleato de timolol em ratos não mostraram efeitos adversos na fertilidade de machos ou fêmeas com doses de até 21000 vezes a MDOHR.

**Gravidez Categoria C: Efeitos teratogênicos:** Travoprostá foi teratogênica em ratas, em doses intravenosas de até 10 mg/kg/dia (250 vezes a máxima dose humana ocular recomendada), o que foi evidenciado pelo aumento da incidência de malformação esquelética bem como malformação visceral e externa, tais como esternebras fundidas, cabeça abobadada e hidrocefalia. Travoprostá não foi teratogênica em ratas com doses intravenosas de até 3 mg/kg/dia (75 vezes a máxima dose humana ocular recomendada) ou em camundongos com doses subcutâneas de 1,0 mg/kg/dia (25 vezes a máxima dose humana ocular recomendada). Travoprostá produziu um aumento nas perdas pós-implantação e diminuição da viabilidade fetal em ratas com doses intravenosas >3 mg/kg/dia (75 vezes a MDOHR) e em camundongos com doses subcutâneas >0,3mg/kg/dia (7,5 MDOHR). A incidência de mortalidade pós-natal foi aumentada e o ganho de peso corpóreo do neonatal foi reduzido, na prole de ratas tratadas com Travoprostá por via subcutânea, desde o sétimo dia de gravidez até o vigésimo primeiro dia de lactação, com doses <sup>3</sup> 0,12 mg/kg/dia (3 vezes a MDOHR). O desenvolvimento do neonatal foi também afetado, o que foi evidenciado pela demora na abertura dos olhos, descolamento auricular, separação prepucial e diminuição da atividade motora.

Estudos de teratogenicidade com timolol em camundongos, ratos e coelhos com doses orais de até 50 mg/kg/dia (7000 vezes a MDOHR) não demonstraram evidências de malformação fetal. Embora tenha sido observada uma ossificação fetal retardada nesta dose em ratos, não ocorreram efeitos adversos no desenvolvimento pós-natal da prole. Doses de 1000 mg/kg/dia (142000 vezes a MDOHR) levaram à toxicidade materna em camundongos e resultaram em um aumento no número de reabsorções fetais. Foi também observada reabsorção fetal aumentada em coelhos com doses de 14000 vezes maiores que a máxima dose oftálmica humana recomendada (MDOHR), neste caso sem aparente toxicidade materna.

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

## USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO.

**Idosos:** Não foram observadas diferenças na eficácia e segurança entre pacientes idosos e outros pacientes.

**Crianças:** A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para pacientes pediátricos.

**Lactantes:** Um estudo em ratas lactantes demonstrou que a travoprostina marcada radioativamente e/ou seus metabólitos são excretados no leite. Não se sabe se esta droga ou seus metabólitos são excretados no leite humano. O maleato de timolol foi detectado no leite humano após a administração oral e oftálmica. Devido ao potencial de DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica para causar reações adversas sérias em lactentes, deve-se decidir suspender a amamentação ou o uso do produto levando-se em consideração a importância do tratamento para a mãe.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.

**Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos:** Pacientes em tratamento com agentes bloqueadores beta-adrenérgicos por via oral e DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica devem ser observados quanto aos potenciais efeitos aditivos dos beta-bloqueadores, tanto sistêmicos como na pressão intra-ocular. O uso concomitante de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos de uso tópico não é recomendado.

**Antagonistas do cálcio:** Cuidados devem ser tomados na co-administração de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, tal como maleato de timolol, e antagonistas do cálcio orais ou intravenosos, pois podem ocorrer distúrbios da condução atrioventricular, insuficiência ventricular esquerda e hipotensão. Deve ser evitada a co-administração em pacientes com função cardíaca reduzida.

**Depletors de catecolaminas:** Pacientes sob tratamento com depletors de catecolaminas, tal como reserpina, devem ser observados atentamente quando um beta-bloqueador é administrado devido ao possível efeito aditivo e produção de hipotensão e/ou bradicardia que pode resultar em vertigo, síncope ou hipotensão postural.

**Digitálicos e antagonistas do cálcio:** O uso concomitante de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos com digitálicos e antagonistas do cálcio pode ter um efeito aditivo prolongando o tempo da condução atrioventricular.

**Quinidina:** Há casos de bloqueio beta sistêmico potencializado (ex.: batimento cardíaco diminuído) pelo tratamento combinado de quinidina e timolol, possivelmente porque a quinidina inibe o metabolismo do timolol pela via da enzima P-450, CYP2D6.

**Clonidina:** Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos orais podem exacerbar a hipertensão rebote que pode ocorrer após a retirada da clonidina. Não houve casos de exacerbação da hipertensão rebote com o maleato de timolol oftálmico.

**Epinefrina injetável:** (Vide PRECAUÇÕES, Anafilaxia).

## REAÇÕES ADVERSAS:

O evento adverso ocular mais comum que foi observado em estudos clínicos controlados com DUO-TRAVATAN Solução Oftálmica foi hiperemia ocular, relatada em 13 a 15 % dos pacientes. Aproximadamente 2% dos pacientes interromperam a terapia devido à hiperemia conjuntival. Os eventos adversos oculares relatados com incidência de 5 a 10 % incluíram diminuição da acuidade visual, olho seco, desconforto ocular, sensação de corpo estranho, crescimento de cílios e fotofobia. Os eventos adversos oculares relatados com incidência de 1 a 4% incluíram visão borrada, conjuntivite, mancha na córnea, "flare", ceratite, distúrbios na pálpebra, dor e prurido. Os eventos adversos não oculares relatados com incidência de 2 a 6 % foram: artralgia, artrite, bronquite, síndrome do resfriado, dor de cabeça, hipertensão, infecção, dor e infecção do trato urinário.

**Outros eventos adversos relatados previamente com os componentes individualmente estão listados a seguir:**

### **TRAVATAN Solução Oftálmica:**

**Geral:** ferimento acidental, dor nas costas, dor no peito.

**Cardiovascular:** angina, bradicardia, hipotensão.

**Digestivo:** dispepsia, distúrbio gastrointestinal.

**Metabólico e nutricional:** hipercolesterolemia.

**Sistema nervoso:** ansiedade, depressão.

**Respiratório:** Sinusite.

**Sentidos Especiais:** visão anormal, blefarite, catarata, distúrbios oculares, alteração de cor da íris, crosta na borda da pálpebra, hemorragia subconjuntival, lacrimejamento.

**Urogenital:** distúrbios na próstata, incontinência urinária.

### **TIMOLOL Solução Oftálmica:**

**Geral:** astenia/fadiga, dor no peito.

**Cardiovascular:** bradicardia, arritmia, hipotensão, síncope, bloqueio cardíaco, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, insuficiência cardíaca, agravamento de angina, palpitação, parada cardíaca, edema pulmonar, edema, claudicação, fenômeno de Raynaud, mãos e pés frios.

**Digestiva:** náusea, diarreia, dispepsia, anorexia e boca seca.

**Imunológica:** lúpus eritematoso sistêmico.

**Sistema nervoso/psiquiátrico:** vertigem, aumento nos sinais e sintomas de miastenia gravis, parestesia, sonolência, insônia, pesadelos, alterações no comportamento e distúrbios psíquicos incluindo depressão, confusão, alucinações, ansiedade, desorientação, nervosismo e perda de memória.

**Pele:** alopecia, erupção cutânea psoriasiforme ou exacerbação da psoríase **Hipersensibilidade:** sinais e sintomas de reações alérgicas sistêmicas, incluindo angioedema, urticária e erupção cutânea localizada e generalizada.

**Respiratório:** broncospasmo (predominantemente em pacientes com doença broncospástica pré-existente), insuficiência respiratória, dispnéia, congestão nasal, tosse.

**Endócrino:** sintomas mascarados de hipoglicemia em pacientes diabéticos.

**Sentidos Especiais:** sinais e sintomas de irritação ocular incluindo blefarite, secreção (ex.: crosta), lacrimejamento, ptose, diminuição da sensibilidade corneana, edema macular cistóide, distúrbios visuais incluindo alterações refrativas e diplopia, pseudopenfigóide, descolamento de

coróide após cirurgia filtrante e ruído no ouvido.

**Urogenital:** Fibrose retroperitoneal, diminuição da libido, impotência e doença de Peyronie.

#### SUPERDOSE:

Não há dados disponíveis sobre a superdose das soluções de DUO-TRAVATAN ou TRAVATAN em humanos. Há casos de superdose inadvertida com a solução oftálmica de timolol, resultando em efeitos sistêmicos similares aqueles observados com os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos, tais como: vertigem, dor de cabeça, falta de ar, bradicardia, brocospasmo, parada cardíaca (vide também REAÇÕES ADVERSAS). Um estudo com pacientes com insuficiência renal mostrou que timolol não é prontamente dialisado após a administração oral.

#### ARMAZENAGEM:

Conservar o produto em temperatura ambiente (15 a 30 ° C).

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.

MS-1.0023.0266.001-3

Farm. Resp.: Lygia Casella Piazza, CRF-SP nº 8066

Fabricado por:

ALCON LABORATORIES, INC.

6201 South Freeway

Fort Worth, Texas 76134 – EUA.

Importado e distribuído por:

ALCON LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.

Av. N.S. da Assunção, 736 05359-001 São Paulo - SP

CNPJ 60.412.327/0013-36

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-7077908

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ALCON LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.

**ALCON**