



# **TRIPLENEX<sup>®</sup>**

**ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

**Solução Oftálmica Estéril**

**bimatoprosta 0,1mg/ml + tartarato de brimonidina 1,5mg/ml +  
maleato de timolol 6,83 mg/mL**

**BULA PARA O PACIENTE**

## **TRIPLENEX®**

bimatoprost 0,01% + tartarato de brimonidina 0,15% + timolol 0,5%.

### **APRESENTAÇÃO**

Solução Oftálmica Estéril

Frasco plástico conta-gotas contendo 5,0 mL de solução oftálmica estéril de bimatoprost (0,1 mg/mL), tartarato de brimonidina (1,5 mg/mL) e maleato de timolol (6,83 mg/mL).

### **VIA DE ADMINISTRAÇÃO OFTÁLMICA**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada mL (23 gotas) contém: 0,1 mg de bimatoprost (0,004 mg/gota), 1,5 mg de tartarato de brimonidina (0,065 mg/gota) e 6,83 mg de maleato de timolol\* (0,297 mg/gota).

\*equivalente a 5 mg de base livre de timolol.

Veículo: cloreto de benzalcônio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, ácido cítrico monoidratado, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e água purificada q.s.p.

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

#### **1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

TRIPLENEX® é indicado para redução da pressão intraocular (PIO) em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular que requerem o uso de terapia combinada para controle da PIO.

#### **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

TRIPLENEX® é uma solução de uso oftálmico constituída pela combinação de três substâncias ativas – bimatoprost (da classe das prostamidas), brimonidina (um agonista do receptor alfa-2-adrenérgico) e timolol (um antagonista do receptor beta-adrenérgico) – que levam à redução da pressão intraocular elevada em pacientes com glaucoma de ângulo aberto e redução da hipertensão ocular moderada a grave.

#### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

TRIPLENEX® é contraindicado em pacientes com as seguintes condições:

Pacientes que estão fazendo terapia com inibidor da monoamino oxidase (MAO);

Recém nascidos e crianças abaixo de 2 anos de idade;

Pacientes com doenças respiratórias reativas, incluindo asma brônquica ou paciente com histórico de asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica grave;

Pacientes com bradicardia sinusal, síndrome do nódulo sinusal, bloqueio nodal sino-atrial, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau não controlado por marcapasso, insuficiência cardíaca descompensada, choque cardiogênico;

Histórico de hipersensibilidade (alergia) à qualquer componente da formulação;

#### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Assim como outros medicamentos oftálmicos, as substâncias ativas no produto TRIPLENEX® podem ser absorvidas sistemicamente. Não foi observada melhora na absorção sistêmica das substâncias ativas individuais com as combinações brimonidina/timolol ou bimatoprost/timolol. Devido ao componente beta-adrenérgico, timolol, podem ocorrer reações adversas típicas de agentes bloqueadores sistêmicos beta-adrenoceptores.

TRIPLENEX® não foi estudado em pacientes com glaucoma inflamatório, glaucoma neovascular, glaucoma agudo de ângulo fechado, glaucoma congênito ou condições oculares inflamatórias. Portanto deve-se ter cautela com estes pacientes.

##### **Advertências relacionadas à bimatoprost:**

TRIPLENEX® deve ser usado com cautela em pacientes com inflamação intraocular ativa (por exemplo, uveíte), pois pode ocorrer agravamento da inflamação.

Edema macular, incluindo edema macular cistóide, tem sido relatado durante o tratamento com soluções oftálmicas de bimatoprost 0,03% e bimatoprost/timolol 0,03%/0,5% (multidose). Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes afácicos, em pacientes pseudoafácicos com cápsula do cristalino posterior lacerada, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular (por exemplo, cirurgia intraocular, oclusões da veia da retina, doença inflamatória ocular e retinopatia diabética).

Existe a possibilidade de ocorrer crescimento de pelos em áreas onde a solução de TRIPLENEX® entra em contato repetido com a superfície cutânea. Por isso é importante orientar a correta utilização de TRIPLENEX®, para evitar que a solução escorra pela face ou outras áreas. Existe a possibilidade de crescimento dos cílios pois este efeito foi observado durante o tratamento com análogos da prostaglandina, incluindo soluções oftálmicas com bimatoprost e soluções oftálmicas com bimatoprost/timolol 0,03%/0,5%.

Foi observado o aumento da pigmentação da íris após o tratamento com soluções oftálmicas de 0,03% e 0,01% de bimatoprost e 0,03%/0,5% de bimatoprost/timolol. Os pacientes devem ser advertidos sobre o potencial para aumento da pigmentação da íris podendo causar um efeito permanente. Os efeitos de longo prazo da pigmentação

aumentada não são conhecidos. As alterações na coloração da íris observadas com a administração da bimatoprost em solução oftálmica podem não ser notadas por vários meses a anos. As manchas circunscritas da íris parecem não ser afetadas pelo tratamento. Têm sido relatadas alterações nos tecidos pigmentados com o uso de soluções oftálmicas de 0,03%/0,5% de bimatoprost/timolol e 0,03% de bimatoprost. As alterações reportadas mais frequentemente foram o aumento da pigmentação dos tecidos periorbitais e escurecimento dos cílios. A pigmentação do tecido periorbital tem sido relatada como sendo reversível em alguns pacientes.

**Advertências relacionadas à brimonidina:**

TRIPLENEX® não foi estudado em crianças menores de 18 anos.

Reações de hipersensibilidade ocular tardias foram reportadas com solução oftálmica de tartarato de brimonidina 0,2%, sendo algumas associadas a um aumento na pressão intraocular. TRIPLENEX® deve ser usado com cautela em pacientes com depressão e insuficiência cerebral.

Desordens vasculares: pacientes com tromboangeite obliterante devem ser tratados com cautela.

**Advertências relacionadas ao timolol:**

Foram relatadas reações cardíacas e respiratórias, incluindo, raramente, óbito devido a broncoespasmo ou associado à insuficiência cardíaca.

Doença pulmonar obstrutiva: Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica de grau leve ou moderado, em geral não devem receber produtos contendo beta-bloqueadores, incluindo TRIPLENEX®. Entretanto, caso seja necessário, deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Anafilaxia: Durante o tratamento com beta-bloqueadores, os pacientes com histórico de atopia ou história de grave reação anafilática a uma variedade de alérgenos podem não responder à dose usual de adrenalina usada para tratar reações anafiláticas.

*Diabetes Mellitus:* Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes propensos a apresentar hipoglicemia espontânea ou em pacientes diabéticos (especialmente aqueles com diabetes lábil) uma vez que os beta-bloqueadores podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Hipertireoidismo: Os beta-bloqueadores também podem mascarar os sinais de hipertireoidismo.

Doenças da córnea: Beta-bloqueadores oftálmicos podem induzir a secura dos olhos. Pacientes com doenças na córnea devem ser tratados com cautela.

Descolamento da coroide: Descolamento da coroide após procedimentos de filtração foi relatado com a administração de terapia supressora de humor aquoso (por exemplo, timolol).

Outros agentes beta-bloqueadores: Deve-se ter cautela quando utilizado concomitantemente com agentes beta-adrenérgicos sistêmicos devido ao potencial para ocorrência de efeitos aditivos ao bloqueio sistêmico. A resposta destes pacientes deve ser observada de perto. Não é recomendado o uso de dois agentes beta-adrenérgicos tópicos.

Anestesia cirúrgica: Beta-bloqueadores oftálmicos podem prejudicar taquicardia compensatória e aumentar o risco de hipotensão quando utilizado em conjunto com agentes anestésicos. O anestesiologista deve ser informado caso o paciente esteja fazendo uso de TRIPLENEX®.

#### **Advertências relacionadas à brimonidina e timolol:**

Desordens cardíacas: TRIPLENEX® deve ser utilizado com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares (por exemplo, doenças coronarianas, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) e hipotensão. Pacientes com história de doenças cardíacas graves devem ser observados quanto a sinais de piora dessas doenças.

Desordens vasculares: Pacientes com doenças vasculares periféricas graves (por exemplo, fenômeno de Raynaud) devem ser tratados com cautela.

#### **Pacientes com Insuficiência Renal ou Hepática**

TRIPLENEX® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Portanto recomenda-se cautela no tratamento de tais pacientes.

#### **Uso durante a Gravidez e Lactação**

##### **Gravidez**

Não se dispõe de dados adequados sobre o uso de TRIPLENEX® em pacientes grávidas. TRIPLENEX® deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco para o feto.

##### **Lactação**

Foi detectada a presença de timolol no leite humano após a administração oral e oftálmica de solução oftálmica de maleato de timolol 0,25% e 0,5%. Estudos em ratas indicaram que brimonidina e bimatoprost foram excretadas no leite de ratas lactentes. Portanto, TRIPLENEX® não é recomendado para uso em mulheres durante o período de amamentação.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Uso em crianças**

A segurança e eficácia não foi demonstrada com TRIPLENEX® em pacientes pediátricos. Portanto TRIPLENEX® não é recomendado para uso pediátrico.

### **Uso em idosos**

De modo geral não foram observadas diferenças clínicas na segurança e eficácia de TRIPLENEX® em pacientes com mais de 65 anos de idade.

### **Pacientes que utilizam lentes de contato**

Retire as lentes antes da aplicação de TRIPLENEX® e espere pelo menos 15 minutos após a aplicação do colírio antes de recolocar as lentes.

O cloreto de benzalcônio presente no TRIPLENEX® pode ser absorvido pelas lentes de contato hidrofílicas e ocasionar sua descoloração.

### **Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico**

Quando mais de um medicamento oftálmico estiver sendo utilizado, aguarde um intervalo de pelo menos 5 minutos entre a aplicação dos medicamentos.

### **Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Assim como outros medicamentos tópicos oftálmicos, TRIPLENEX® pode causar cansaço e/ou sonolência em alguns pacientes. Deve-se ter cautela ao dirigir ou operar máquinas devido ao potencial para uma diminuição da capacidade de atenção. TRIPLENEX® também pode causar borramento transitório da visão após a aplicação. Caso isso ocorra, aguarde até a visão se recuperar antes de dirigir ou usar máquinas.

### **Interações medicamentosas**

Não foram realizados estudos específicos sobre interações com TRIPLENEX®. As substâncias ativas de TRIPLENEX® foram extensivamente investigadas nos pacientes como monoterapias isoladamente (bimatoprost / brimonidina / timolol) e como combinações duplas (bimatoprost 0,03%/timolol 0,05% e brimonidina 0,02%/timolol 0,5%). Todas as 3 substâncias foram rapidamente absorvidas sistemicamente e eliminadas rapidamente após a dosagem tópica, resultando em baixa exposição sistêmica.

### **Interações relacionadas à bimatoprost:**

Não são previstas interações sistêmicas relacionadas à bimatoprost em humanos, visto que as concentrações sistêmicas de bimatoprost são menores que 0,2 ng/mL após a aplicação oftálmica de bimatoprost 0,03%.

### **Interações relacionadas à brimonidina:**

Não são previstas interações relacionadas à brimonidina em humanos, visto que as concentrações sistêmicas de brimonidina são menores que 0,04 ng/mL após a aplicação oftálmica de brimonidina 0,2% duas vezes ao dia. Recomenda-se cautela na utilização de TRIPLENEX® em pacientes que estejam recebendo antidepressivos tricíclicos que possam afetar o metabolismo e a absorção das aminas circulantes. A administração concomitante de inibidores da MAO é contraindicada. Pacientes que estão fazendo terapia com inibidores da MAO devem esperar 14 dias após a descontinuação antes de iniciar a terapia com TRIPLENEX®.

**Interações relacionadas ao timolol:**

Não são previstas interações sistêmicas relacionadas ao timolol em humanos, visto que as concentrações sistêmicas médias de timolol são menores que 2 ng/mL após a aplicação oftálmica de timolol 0,5%.

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos: Pacientes que estão recebendo agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos (por exemplo oral ou intravenoso) ou oftálmicos e TRIPLENEX® devem ser observados para potenciais efeitos aditivos de beta bloqueio, tanto sistêmico quanto sobre a pressão intraocular.

Glicosídeos cardíacos/anti-hipertensivos: Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão, e/ou bradicardia acentuada quando TRIPLENEX® foi administrado concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio orais, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos, guanetidina e outros anti-hipertensivos.

Agentes midriáticos: Embora timolol tenha pouco ou nenhum efeito sobre o tamanho da pupila, foram ocasionalmente relatados casos de midríase quando timolol foi utilizado com agentes midriáticos (como adrenalina).

Inibidores da CYP2D6: Foram reportados potencialização do beta bloqueio sistêmico (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante o tratamento combinado com inibidores da CYP2D6 [por exemplo, quinidina e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)] e timolol.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista 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.**

**5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

TRIPLENEX® deve ser armazenado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após aberto, válido por 60 dias.**

TRIPLENEX® é uma solução estéril amarelo clara.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

- Você deve usar este medicamento exclusivamente nos olhos.
- Antes de usar o medicamento, confira o nome no rótulo, para não haver enganos. Não utilize TRIPLENEX® caso haja sinais de violação e/ou danificações do frasco.
- A solução já vem pronta para uso. Não encoste a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do frasco e do colírio.
- Você deve aplicar o número de gotas da dose recomendada pelo seu médico em um ou ambos os olhos.

A dose recomendada é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), duas vezes ao dia.

Assim como qualquer medicamento oftálmico, para diminuir a possível absorção sistêmica, recomenda-se comprimir o saco lacrimal (canto do olho, próximo ao nariz) por pelo menos 1 minuto. Esse procedimento deve ser realizado imediatamente após a aplicação de cada gota.

- Feche bem o frasco depois de usar.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se a administração for esquecida, o tratamento deve continuar com a próxima dose planejada.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

As reações adversas observadas nos estudos clínicos realizados com TRIPLENEX®, por ordem de frequência foram:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que usam este medicamento): hiperemia conjuntival (vermelhidão nos olhos), irritação ocular, olho seco.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que usam este medicamento): olho seco, conjuntivite, folículos conjuntivais, aumento do lacrimejamento, dor ocular, crescimento dos cílios, papilas conjuntivais, conjuntivite alérgica, irritação ocular, prurido ocular (coceira nos olhos), prurido palpebral (coceira nas pálpebras), meibomianite, ceratite punctata, hiperpigmentação da pele, dor de cabeça, sonolência, tontura, astenia.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que usam este medicamento): irritação palpebral, prurido palpebral, visão borrada.

Outras reações adversas foram reportadas com as substâncias individualmente e podem ocorrer com TRIPLENEX®:

### **Bimatoprost**

Reações relacionadas ao sistema ocular: astenopia, blefarite, blefaro pigmentação, edema conjuntival, enoftalmos, eritema palpebral, eritema periorbital, secreção ocular, escurecimento dos cílios, edema palpebral, prurido palpebral, sensação de corpo estranho, aumento da pigmentação da íris, irite, edema macular, ardor ocular, fotofobia, ceratite punctata, visão borrada, piora da acuidade visual.

Reações não relacionadas ao sistema ocular: náusea, irritação no local da aplicação, tontura, asma, exacerbação da asma, dispneia, crescimento anormal de pelos, hirsutismo, hipertricose, hipertensão arterial.

### **Brimonidina**

Reações relacionadas ao sistema ocular: visão anormal, blefarite, sensação de ardor nos olhos, branqueamento da conjuntiva, edema conjuntival, secreção ocular/conjuntival, foliculose conjuntival, erosão/pontada na córnea, epífora, iridoclite (uveíte anterior), irite, miose, sensação de pontada nos olhos, eritema palpebral, edema palpebral, conjuntivite folicular, sensação de corpo estranho nos olhos, reações de alergia ocular (incluindo blefarite alérgica, blefaroconjuntivite alérgica, reações alérgicas oculares, conjuntivite folicular), hiperemia ocular, fotofobia, ceratite punctata superficial, piora da acuidade visual, distúrbios visuais, visão borrada.

Reações não relacionadas ao sistema ocular: Palpitação/arritmia (incluindo bradicardia ou taquicardia), sintomas gastrointestinais, secura oral, astenia, tontura, fadiga/sonolência, reações alérgicas, hipersensibilidade, reações na pele (incluindo eritema, edema facial, prurido, rash e vasodilatação), rinite, paladar alterado, depressão, secura nasal, sintomas no sistema respiratório superior, hipotensão, síncope.

### **Timolol**

Reações relacionadas ao sistema ocular: blefarite, visão borrada, descolamento da coróide após cirurgia de filtração, erosão da córnea, edema macular cistoide, diminuição da sensibilidade da córnea, diplopia, secreção ocular, pseudo-penfigoide, ptose, mudanças refrativas, sinais e sintomas de irritação ocular incluindo conjuntivite e ceratite.

Reações não relacionadas ao sistema ocular: arritmia, bloqueio atrioventricular, bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca, dor no peito, insuficiência cardíaca congestiva, edema, bloqueio cardíaco, palpitação, edema pulmonar, piora da angina, tinido, dor abdominal, anorexia, diarreia, boca seca, disgeusia, dispepsia, náusea, vômito, astenia/fadiga, reações alérgicas, angioedema, rash generalizado e localizado, prurido,

urticária, lúpus eritematoso sistêmico, hipoglicemia em pacientes diabéticos, mialgia, isquemia cerebral, acidente vascular cerebral, tontura, aumento dos sinais e sintomas de miastenia gravis, parestesia, síncope, alterações comportamentais, confusão, depressão, desorientação, alucinações, insônia, nervosismo, perda da memória, pesadelos e sonolência, diminuição da libido, doença de Peyronie, fibrose retroperitoneal, disfunção sexual, broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença broncoespástica preexistente), dispneia, tosse, congestão nasal, falência respiratória, infecção do trato respiratório superior, alopecia, erupção psoriasiforme ou exacerbação de psoríase, rash cutâneo, hipotensão, claudicação, fenômeno de Raynaud, mãos e pés frios.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.**

#### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Não há informações disponíveis sobre superdose com TRIPLENEX® em humanos. Caso ocorra superdose, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

Reg. ANVISA/MS – 1.0147.0186

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

**Fabricado por:** Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA.

Guarulhos - São Paulo

Indústria Brasileira

**Registrado por:** Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA.

Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105

Torre 3 - 18º andar - Cidade Monções

São Paulo - CEP 04571-900

CNPJ: 43.426.626/0001-77

© 2018 Allergan. Todos os direitos reservados.

Todas as marcas registradas são de propriedade de seus respectivos donos.

**Serviço de Atendimento ao Consumidor:**

**0800-14-4077 - Discagem Direta Gratuita**



Papel Reciclável

CCDS V2.0 Feb 2015\_V.RA04\_18

**ANEXO B  
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA**

| Dados da submissão eletrônica |                |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |  |                   | Dados das alterações de bulas                            |                                |  |
|-------------------------------|----------------|---|--|------------------|--|-------------------|--|--------------------------------|--|
| Data do expediente            | No. expediente | Assunto   | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto  | Data de aprovação | Itens de bula <sup>21</sup>                              | Versões (VP/VPS) <sup>22</sup> | Apresentações relacionadas <sup>23</sup>   |
| NA                            | NA             | 10458 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO<br>- Inclusão inicial<br>de texto de bula -<br>RDC 60/12 | 13/09/2017                                   | 19589851/79      | 1460 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Registro<br>de Nova<br>Associação no<br>País | 08/10/2018        | Dizeres Legais<br>(atualização do<br>endereço da matriz) | VP e<br>VPS                    | 0,1MG/ML + 1,5MG/ML +<br>6,83MG/ML SOL OFT CT<br>FR GOT PLAS OPC X<br>5ML<br>0,1MG/ML + 1,5MG/ML +<br>6,83MG/ML SOL OFT CT<br>FR GOT PLAS OPC X<br>7,5ML<br>0,1MG/ML + 1,5MG/ML +<br>6,83MG/ML SOL OFT CT<br>FR GOT PLAS OPC X<br>10ML |