

Duo-travatan[®]
(travoprostá + maleato de timolol)

Novartis Biociências S.A.
Solução Oftálmica Estéril
0,04 mg/mL + 5,0 mg/mL

Bula Profissional de Saúde

DESTINAÇÃO COMERCIAL

DUO-TRAVATAN®

travoprostá
maleato de timolol

APRESENTAÇÕES

DUO-TRAVATAN® solução oftálmica estéril – embalagem contendo 2,5 mL ou 5 mL.

VIA TÓPICA OCULAR**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL (36 gotas) contém: 0,04 mg de travoprostá e 6,8 mg de maleato de timolol (equivalente a 5 mg de timolol base), ou seja, 1,12 µg de travoprostá e 0,140 mg de timolol base por gota.

Veículo constituído de: manitol, óleo de rícino hidrogenado etoxilado, propilenoglicol, cloreto de sódio, ácido bórico, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico, cloreto de polidrónio como conservante e água purificada q.s.p. 1 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

DUO-TRAVATAN® é indicado para a redução da pressão intraocular elevada em pacientes adultos com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, nos quais a terapia com um único agente (betabloqueadores ou análogos da prostaglandina) não é suficiente para reduzir a pressão intraocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Efeitos clínicos**

Em um estudo clínico de 12 meses, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intraoculares basais médias de 25 a 27 mmHg, o efeito médio de redução da PIO quando DUO-TRAVATAN® foi administrado uma vez ao dia, pela manhã, foi de 8 a 10 mmHg. A não-inferioridade do DUO-TRAVATAN® em comparação com latanoprostá 50 µg/mL + timolol 5 mg/mL na redução média da PIO foi demonstrada em todos os pontos temporais em todas as visitas.¹

Em um estudo clínico de 3 meses, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intraoculares basais médias de 27 a 30 mmHg, o efeito redutor da PIO média gerado por DUO-TRAVATAN®¹, aplicado uma vez por dia, pela manhã, foi até 2 mmHg maior que TRAVATAN®² (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® foi observado às 8:00 h da manhã (24 horas após a aplicação) foi observada em relação ao travoprostá em todas as visitas ao longo do estudo.

Em dois estudos clínicos controlados de 3 meses em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intraoculares basais médias de 23 a 26 mmHg, o efeito redutor da PIO média gerado pelo DUO-TRAVATAN®, aplicado uma vez por dia pela manhã, foi de 7 a 9 mmHg. As reduções médias da PIO foram similares às alcançadas pela terapia concomitante de solução oftálmica de travoprostá 0,004%, aplicado uma vez por dia à noite e a solução oftálmica de timolol 0,5% aplicada uma vez por dia pela manhã.³

Os critérios de inclusão foram similares entre os estudos, com a exceção dos critérios de PIO de entrada e resposta a prévio tratamento da PIO. O desenvolvimento clínico de DUO-TRAVATAN® incluiu tanto os pacientes sem tratamento e pacientes em terapia. Capacidade insuficiente de resposta à monoterapia não foi um critério de inclusão.

Dados de segurança pré-clínico

Dados de segurança pré-clínicos para travoprostá e timolol não revelaram riscos especiais para os humanos, baseados nos estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade e estudos tópicos de irritação ocular. Estudos de irritação ocular também foram realizados com travoprostá e timolol, e não foram observados efeitos adversos, com exceção da fenda palpebral aumentada e aumento da pigmentação da íris em macacos, o que é consistente com a administração tópica ocular de prostaglandinas em humanos.

Os estudos de fertilidade em ratos tratados com travoprostá, por via subcutânea, resultaram em reduções significativas no número de corpos lúteos, fetos viáveis e aumento da perda precoce pós-implantação, bem como taxa de reabsorção a 10 microgramas/Hg/dia (34 vezes MROHD baseado em BSA).

O nível de ausência de efeito foi estabelecido em 3 microgramas/Kg/dia (10 vezes o MROHD baseado em BSA). Por outro lado, os estudos de fertilidade com timolol em ratos não mostraram efeitos em doses orais até 150 mg/Kg/dia (4.050 vezes MROHD baseado em BSA).

Dados em Animais

Travoprostá

A administração ocular tópica de travoprostá em macacos em concentrações de até 0,012% no olho direito, duas vezes diariamente por um ano não resultou em toxicidade sistêmica.

Estudos de toxicidade reprodutiva com travoprostá foram realizados em ratos, camundongos e coelhos por via sistêmica. Os resultados estão relacionados com a atividade agonista do receptor FP no útero, com morte embrionária precoce, perda pós-implantação, fetotoxicidade. Em ratos fêmeas grávidas, administração sistêmica de travoprostá em doses maiores de 200 vezes a dose clínica durante o período de organogênese resultou em um aumento da incidência de malformações. Os baixos níveis de radioatividade foram medidos no líquido amniótico e tecidos fetais de ratas grávidas administrados ³H-Travoprostá. Estudos de reprodução e desenvolvimento demonstraram um potente efeito sobre a perda fetal com uma elevada taxa observada em ratos e camundongos (180 pg/mL e 30 pg plasma/mL, respectivamente), com exposições 1,2-6 vezes a exposição clínica (até 25 pg/mL).²

Foi realizado um estudo embriofetal em camundongas prenhas recebendo travoprostá uma vez ao dia por injeção subcutânea durante o período de organogênese. Com 1 micrograma/kg/dia (1,7 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica), a travoprostá causou perda pós-implantação e diminuição do peso fetal. O Nível de Efeito Adverso Não Observado (NOEL) para toxicidade embriofetal foi de 0,3 microgramas/kg/dia (0,5 vezes o DOMRH, com base na exposição sistêmica). O NOEL materno foi de 1 micrograma/kg/dia.

Foi realizado um estudo embriofetal em ratas prenhas recebendo travoprostá uma vez ao dia por injeção subcutânea durante o período de organogênese. Com 10 microgramas/kg/dia (34 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica), a travoprostá foi teratogênica em ratos, como evidenciado por um aumento na incidência de malformações esqueléticas, bem como malformações externas e viscerais, incluindo esternebra fundida, cabeça abaulada e hidrocefalia. A travoprostá causou perda pós-implantação com 10 microgramas/kg/dia. O NOEL para perda pós-implantação foi de 3 microgramas/kg/dia (10 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica).

Foram realizados estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos recebendo travoprostá uma vez ao dia injeção subcutânea durante o período de organogênese e lactação. Em doses $\geq 0,12$ microgramas/kg/dia (0,4 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica), foram observados desfechos adversos na gravidez (letalidade embrionária, aborto, parto prematuro), baixo peso ao nascer e atrasos no desenvolvimento da prole F1. O NOEL para resultados adversos na gravidez, baixo peso ao nascer e atraso no desenvolvimento foi de 0,1 microgramas/kg/dia (0,3 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica). O NOEL para o desenvolvimento da prole F2 foi de 0,36 microgramas/kg/dia (1,2 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica).

Um estudo em ratos lactantes demonstrou que a travoprostá radiomarcada e/ou seus metabólitos foram excretados no leite após administração subcutânea com maiores concentrações de travoprostá e/ou metabólitos observados 6 horas após a dose com uma proporção leite/plasma de 11.

Timolol

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogênico potencial. Estudos de toxicidade reprodutiva com timolol revelaram atraso na ossificação fetal em ratos, sem efeitos adversos sobre o desenvolvimento pós-natal (7.000 vezes a dose clínica) e aumento da reabsorção fetal em coelhos (14.000 vezes a dose clínica).⁴

Os estudos de teratogenicidade com timolol em camundongos, ratos e coelhos com doses orais de até 50 mg/kg/dia (675 a 7.000 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica) não

demonstraram evidências de malformações fetais. Embora a ossificação fetal tardia tenha sido observada nessa dose em ratos, não houve efeitos adversos no desenvolvimento pós-natal da prole. Doses de 1.000 mg/kg/dia (13.500 vezes a DOMRH com base na exposição sistêmica) foram tóxicas para a mãe em camundongos e resultaram em um número aumentado de reabsorções fetais. Também foram observadas reabsorções fetais aumentadas em coelhos com 100 mg/kg/dia ou 5.400 vezes a DOMRH com base na exposição sistêmica e sem toxicidade materna aparente.

Referências bibliográficas

1. Barnabey HS et al. *The Safety and Efficacy of Travoprost 0.004%/ Timolol 0.5% Fixed Combination Ophthalmic Solution*. Am J Ophthalmol 2005. 140;1-7
2. Parrish RK et al. *A Comparison of Latanoprost, Bimatoprost, and Travoprost in Patients With Elevated Intraocular Pressure: A 12-week, Randomized, Masked-evaluator Multicenter Study*. Am J Ophthalmol 2003. 135;688-703.
3. Orme M et al. *Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary openangle glaucoma and ocular hypertension*. Curr Med Res & Opin 2010. 26(3);511-528
4. Yilmaz SG et al. *The efficacy and safety of bimatoprost/timolol maleate, latanoprost/timolol maleate, and travoprost/timolol maleate fixed combinations on 24-h IOP*. Int Ophthalmol 2018. 38;1425-1431.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos oftalmológicos, antiglaucomatoso e mióticos. **ATC código:** S01ED51

Mecanismo de ação

DUO-TRAVATAN® contém dois componentes ativos, travoprost e maleato de timolol, que reduzem a pressão intraocular por mecanismos de ação complementares e o efeito combinado resulta numa redução adicional da PIO em comparação com qualquer composto sozinho.

Travoprost, um análogo de prostaglandina F₂alfa, é um agonista altamente seletivo do receptor prostanóide FP, que reduz a pressão intraocular pelo aumento do escoamento do humor aquoso pela malha trabecular e via uveoescleral. A redução da pressão intraocular inicia-se dentro de aproximadamente 2 horas após a administração e o efeito máximo é atingido após 12 horas. Uma redução significativa da pressão intraocular pode ser mantida por períodos que excedem 24 horas com uma única dose. Timolol é um agente beta-adrenérgico não seletivo, que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizadora de membrana) significativas. Estudos tonográficos e fluorotométricos no homem indicam que sua ação predominante está relacionada à formação reduzida de humor aquoso e um leve aumento na facilidade do escoamento.

O início da ação terapêutica de DUO-TRAVATAN® ocorre aproximadamente 30 minutos após a administração.

Propriedades farmacodinâmicas

Travoprost aumentou significativamente o fluxo sanguíneo do nervo óptico em coelhos, após 7 dias de administração tópica ocular (1,4 microgramas uma vez por dia).

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Travoprost e timolol são absorvidos através da córnea, onde a travoprost 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, durante 5 dias, as concentrações plasmáticas de ácido livre de travoprost foram abaixo do limite de quantificação do ensaio de 0,010 ng/mL na maioria das amostras. As concentrações de ácido livre quantificáveis foram observáveis em alguns casos dentro de uma hora pós-dose, variando de 0,010 a 0,030 ng/mL. A C_{max} estacionária de timolol foi de 1,34 ng/mL e o T_{max} foi de aproximadamente de 0,69 horas após aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN®. O tempo de meia-vida de eliminação de timolol é de aproximadamente 4 horas.

Distribuição

Travoprost ácido livre pode ser medida no humor aquoso durante as primeiras horas nos animais e no plasma humano somente durante 1 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

O metabolismo é a principal via de eliminação de travoprostá e o ácido livre ativo. As vias metabólicas sistêmicas são similares às da prostaglandina endógena F₂alfa, que se caracterizam pela redução da ligação dupla 13 a 14, oxidação do 15-hidroxil e clivagens beta-oxidativas da cadeia lateral superior. Nos humanos, timolol é primeiramente metabolizado pelo CYP2D6 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. Não ocorre metabolismo do timolol no olho. O T_{1/2} 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, 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 excretada na urina como metabólitos.

Linearidade / não linearidade

Tanto o travoprostá quanto o timolol exibem farmacocinética linear após administração tópica, isoladamente ou em combinação.

Farmacogenômica

Concentrações plasmáticas mais elevadas foram detectadas nos metabolizadores fracos de CYP2D6 (PMs) em comparação com metabolizadores extensos (EMMs). Resultados semelhantes foram obtidos após a administração de timolol oftálmico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade aos princípios ativos ou qualquer outro componente deste produto.
- Doença respiratória reativa, incluindo asma brônquica ou histórico de asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica severa.
- Bradicardia sinusal, doença do nó sinusal (incluindo bloqueio sinoatrial), bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, insuficiência cardíaca manifesta ou choque cardiogênico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

- Como outros agentes oftálmicos aplicados topicamente, travoprostá e timolol são absorvidos sistemicamente. Devido ao componente beta-adrenérgico no timolol oftálmico, os mesmos tipos de doenças cardiovasculares, pulmonares e outras reações adversas podem ocorrer como observado com bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos.

Distúrbios cardíacos

- Em pacientes com doenças cardiovasculares (por exemplo, doença coronária cardíaca, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) e hipotensão, a terapia com betabloqueadores deve ser criticamente avaliada e a terapia com outras substâncias ativas deve ser considerada. Pacientes com doenças cardiovasculares devem ser observados em relação a sinais de deterioração dessas doenças e de reações adversas.

Distúrbios vasculares

- Os pacientes com graves distúrbios/doenças circulatórias periféricas (ou seja, as formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com precaução.

Distúrbios respiratórios

- Reações respiratórias, incluindo morte devido a broncoespasmo em pacientes com asma têm sido relatadas após a administração de alguns betabloqueadores oftálmicos.

Hipoglicemia/diabetes

- Os betabloqueadores devem ser administrados com precaução em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou a pacientes com diabetes lábil, uma vez que os betabloqueadores podem mascarar os sinais e sintomas da hipoglicemia aguda.

Hipertireodismo

- Os betabloqueadores podem mascarar os sinais do hipertireoidismo.

Fraqueza muscular

- Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos têm sido relatados por potencializar a fraqueza muscular consistente com certos sintomas miastênicos (por exemplo, diplopia, ptose e fraqueza generalizada).

Outros agentes betabloqueadores

- O efeito sobre a pressão intraocular ou os efeitos conhecidos dos betabloqueadores sistêmicos podem ser potencializados quando timolol é administrado a pacientes que já recebem um agente betabloqueador por via sistêmica. A resposta destes pacientes deve ser cuidadosamente observada. A utilização de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos não é recomendada (vide “Interações Medicamentosas”).

Reações anafiláticas

- Enquanto estiver utilizando agentes betabloqueadores, os pacientes com história de atopia ou história de reações anafiláticas graves a uma variedade de alérgenos, podem ser mais reativos às doses repetidas com alguns alérgenos e podem não responder às doses usuais de adrenalina (epinefrina) utilizadas no tratamento de reações anafiláticas.

Efeitos oculares

- A travoprostá pode alterar gradualmente a cor dos olhos devido ao aumento do número de melanossomas (grânulos de pigmento) nos melanócitos. Antes do tratamento ser instituído, deve-se informar os pacientes da possibilidade de uma mudança permanente na cor dos olhos. A mudança na cor da íris ocorre lentamente e não pode ser notada durante meses ou anos.

- O escurecimento da pele periorbital e/ou palpebral tem sido relatado em associação à utilização de travoprostá. Alterações periorbitais e na pálpebra incluindo o aprofundamento dos sulcos palpebrais foram observados com análogos de prostaglandinas.

- A travoprostá poderá alterar gradualmente os cílios do(s) olho(s) tratado(s); essas alterações incluem aumento do comprimento, espessura, pigmentação e/ou número de cílios.

- Edema macular tem sido relatado durante o tratamento com análogos da prostaglandina F2a. A travoprostá deve ser administrada com precaução em pacientes afácicos, pacientes pseudofácicos com danos na cápsula posterior ou anterior do cristalino, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular.

- DUO-TRAVATAN® solução oftálmica deve ser administrada com precaução em pacientes com inflamação intraocular ativa, bem como pacientes com fatores de risco com predisposição para uveíte.

Descolamento coroidal

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

Anestesia cirúrgica

- Preparações oftalmológicas betabloqueadoras podem bloquear os efeitos beta-agonistas sistêmicos, por exemplo, da adrenalina. O anestesista deve ser informado quando o paciente está recebendo timolol.

Fertilidade, gravidez e lactação

- Infertilidade

Não existem dados sobre o efeito de DUO-TRAVATAN® solução oftálmica sobre a fertilidade humana. Os estudos de fertilidade em ratos não mostraram efeito de travoprostá ou timolol com doses de até 34 vezes e 4.050 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH), respectivamente (vide “Dados de segurança pré-clínico”).

- Gravidez

Existe quantidade limitada de dados sobre a utilização de DUO-TRAVATAN® solução oftálmica em mulheres grávidas. Estudos em ratos e camundongos com travoprostá revelaram toxicidade reprodutiva.

Estudos em ratos e camundongos com administração subcutânea (s.c.) de travoprostá durante a organogênese mostraram toxicidade reprodutiva com dose de 34 vezes e 1,7 vezes, respectivamente, a dose ocular máxima

recomendada em humano (DOMRH), com base na área da superfície corporal (ASC). Os estudos de reprodução em camundongos, ratos e coelhos com timolol administrado por via oral não mostraram malformações com doses de até 675 vezes a DOMRH com base na ASC (vide “Dados em animais”).

Estudos epidemiológicos não revelaram efeitos de malformações mas mostram um risco de retardo no crescimento intrauterino, quando o betabloqueador é administrado por via oral. Além disso, os sinais e sintomas do betabloqueio (por exemplo, bradicardia, hipotensão, dificuldades respiratórias e hipoglicemia) foram observados no recém-nascido quando betabloqueadores sistêmicos foram administrados à mãe até ao parto.

DUO-TRAVATAN® solução oftálmica não deve ser usado durante a gravidez a menos que claramente necessário. No entanto, se DUO-TRAVATAN® solução oftálmica for administrado durante a gravidez até o momento do parto, o recém-nascido deve ser cuidadosamente monitorado durante os primeiros dias de vida.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez, e, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Lactação

Há uma quantidade limitada de dados do uso do DUO-TRAVATAN® solução oftálmica em mulheres que amamentam. Timolol é transferido para o leite materno após administração tópica ocular. Os betabloqueadores orais têm potencial para causar reações adversas graves no lactente. No entanto, no caso de administração ocular em doses terapêuticas, as quantidades de timolol presentes no leite materno não são suscetíveis de produzir sintomas clínicos de bloqueio beta na criança. O uso de DUO-TRAVATAN® na amamentação não é recomendado.

Não se sabe se o travoprostano é transferido para o leite materno após administração ocular. Um estudo com animais demonstrou a transferência de travoprostano e/ou metabólitos para o leite após administração subcutânea (vide “Dados em animais”).

Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de DUO-TRAVATAN® solução oftálmica e quaisquer possíveis efeitos adversos de DUO-TRAVATAN® solução oftálmica no lactente.

Dados em animais

Um estudo em ratos lactantes demonstrou que o travoprostano radiomarcado e/ou seus metabólitos foram excretados no leite após administração subcutânea com maiores concentrações de travoprostano e/ou metabólitos observados 6 horas após a dose com uma relação leite/plasma de 11.

Populações especiais

Insuficiência hepática e/ou renal

Não foram realizados estudos com DUO-TRAVATAN® ou com colírio de timolol 5 mg/mL em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Apenas o colírio de travoprostano sozinho foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada à grave e em pacientes com insuficiência renal moderada à grave (depuração da creatinina tão baixa quanto 14 mL/min). Não foi necessário ajuste da dose nesses pacientes. É improvável que pacientes com insuficiência hepática ou renal necessitem de ajuste da dose com DUO-TRAVATAN®.

Pacientes pediátricos (menores de 18 anos)

Não é recomendado o uso de DUO-TRAVATAN® em pacientes pediátricos. A segurança e eficácia do uso de DUO-TRAVATAN® em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou acima)

Nenhuma diferença de segurança ou eficácia foi observada entre idosos e outros pacientes adultos.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Turvação transitória da visão ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a instilação, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes interações são esperadas com DUO-TRAVATAN® devido ao potencial de interações medicamentosas com o mono-componente:

- Betabloqueio sistêmico potencializado (por exemplo, diminuição do batimento cardíaco, depressão), foi relatado durante o tratamento combinado com inibidores da CYP2D6 (por exemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) e timolol.
- Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando o colírio com betabloqueador é administrado concomitantemente com bloqueadores dos canais cálcio por via oral, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos.
- Betabloqueadores podem diminuir a resposta à adrenalina utilizada no tratamento de reações anafiláticas. Cuidado especial deve ser tomado caso você tenha histórico de atopia (tendência hereditária a desenvolver manifestações alérgicas) ou anafilaxia (reação alérgica) (vide “Advertências e Precauções”).
- Midríase resultante do uso concomitante de betabloqueadores oftálmicos e adrenalina (epinefrina) tem sido relatada ocasionalmente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento DUO-TRAVATAN® solução oftálmica deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). A validade do produto é de **18 meses a partir da data de fabricação**.

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, a apresentação 5 mL é válida por 120 dias e a apresentação de 2,5 mL é válida por 30 dias.

O medicamento DUO-TRAVATAN® solução oftálmica é uma solução incolor a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Regime de Dosagem

Adultos

A dose de DUO-TRAVATAN® recomendada é uma gota no(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia pela manhã ou à noite. Deve ser administrado na mesma hora todos os dias. A dose de DUO-TRAVATAN® não deve exceder uma gota no(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia, visto que foi demonstrado que a aplicação com maior frequência de análogos da prostaglandina pode diminuir o efeito redutor da PIO.

Se uma dose for perdida, o tratamento deve continuar normalmente com a próxima dose. Se mais de um medicamento estiver sendo usado, os medicamentos devem ser administrados com pelo menos 5 minutos de intervalo. As pomadas oftálmicas devem ser administradas por último. Ao substituir outro medicamento antiglaucomatoso oftálmico por DUO-TRAVATAN®, o outro medicamento deve ser descontinuado e DUO-TRAVATAN® deve ser iniciado no dia seguinte.

Método de administração

Somente para uso ocular.

Para evitar contaminação, a ponta do conta-gotas não deve tocar em nenhuma superfície. A ponta do conta-gotas também não deve entrar em contato com o olho, pois isso pode causar ferimentos no olho.

Ao usar oclusão nasolacrimal ou fechar as pálpebras durante 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isso pode resultar em uma diminuição dos efeitos colaterais sistêmicos e um aumento na atividade local.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamentos a partir dos estudos clínicos são listadas na tabela abaixo, por classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas a medicamentos são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas a medicamentos são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$).

Classificação por sistema de órgão	Reações adversas ao medicamento	Categoria de frequência
Distúrbios do sistema imunológico	hipersensibilidade	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	tontura, cefaleia	Incomum
Distúrbios oculares	hiperemia ocular	Muito comum
	ceratite ponteadada, visão turva, olho seco, dor nos olhos, prurido ocular, desconforto ocular, irritação ocular	Comum
	ceratite, irite, conjuntivite, inflamação na câmara anterior, blefarite, fotofobia, acuidade visual reduzida, astenopia, inchaço nos olhos, aumento de lágrimas, eritema da pálpebra, crescimento de cílios	Incomum
	erosão da córnea, meibomianite, triquíase, distiquíase, hemorragia da conjuntiva, crosta na margem da pálpebra	Rara
Distúrbios cardíacos	bradicardia	Incomum
Distúrbios vasculares	hipertensão, hipotensão	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Incomum: dispneia	Incomum
	broncoespasmo, disfonia, tosse, irritação na garganta	Rara
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	dermatite de contato, hipertricose, hiperpigmentação da pele, pigmentação periorbital ou da pálpebra	Incomum
	urticária, alteração da cor da pele	Rara

Reações adversas a partir de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com DUO-TRAVATAN® através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável sua frequência, portanto, é categorizado como desconhecido. As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos (MedDRA). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	Reações adversas ao medicamento
Distúrbios psiquiátricos	Alucinação, depressão
Distúrbios oculares	Edema macular, ptose palpebral (queda da pálpebra), sulco de cobertura aprofundado, hiperpigmentação da íris
Distúrbios cardíacos	Dor no peito, palpitações
Distúrbios vasculares	Edema periférico
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Asma
Distúrbios gastrointestinais	Disgeusia

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea, alopecia
--	---------------------------

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não se esperam reações específicas com uma superdose ocular do produto. Em caso de ingestão acidental, sintomas de superdose de um betabloqueio sistêmico podem incluir bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca e broncoespasmo. O tratamento de uma ingestão acidental deve ser sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1104

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Fabricado por:

Alcon Laboratories, Inc., Texas, EUA.

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/11/2020.



CDS 28.05.2020

2020-PSB/GLC-1103-s

VPS5

DESTINAÇÃO INSTITUCIONAL

DUO-TRAVATAN®

travoprostá
maleato de timolol

APRESENTAÇÕES

DUO-TRAVATAN® solução oftálmica estéril – embalagem contendo 2,5 mL ou 5 mL.

VIA TÓPICA OCULAR**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL (36 gotas) contém: 0,04 mg de travoprostá e 6,8 mg de maleato de timolol (equivalente a 5 mg de timolol base), ou seja, 1,12 µg de travoprostá e 0,140 mg de timolol base por gota.

Veículo constituído de: manitol, óleo de rícino hidrogenado etoxilado, propilenoglicol, cloreto de sódio, ácido bórico, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico, cloreto de polidrónio como conservante e água purificada q.s.p. 1 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

DUO-TRAVATAN® é indicado para a redução da pressão intraocular elevada em pacientes adultos com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, nos quais a terapia com um único agente (betabloqueadores ou análogos da prostaglandina) não é suficiente para reduzir a pressão intraocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Efeitos clínicos**

Em um estudo clínico de 12 meses, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intraoculares basais médias de 25 a 27 mmHg, o efeito médio de redução da PIO quando DUO-TRAVATAN® foi administrado uma vez ao dia, pela manhã, foi de 8 a 10 mmHg. A não-inferioridade do DUO-TRAVATAN® em comparação com latanoprostá 50 µg/mL + timolol 5 mg/mL na redução média da PIO foi demonstrada em todos os pontos temporais em todas as visitas.¹

Em um estudo clínico de 3 meses, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intraoculares basais médias de 27 a 30 mmHg, o efeito redutor da PIO média gerado por DUO-TRAVATAN®¹, aplicado uma vez por dia, pela manhã, foi até 2 mmHg maior que TRAVATAN®² (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® foi observado às 8:00 h da manhã (24 horas após a aplicação) foi observada em relação ao travoprostá em todas as visitas ao longo do estudo.

Em dois estudos clínicos controlados de 3 meses em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intraoculares basais médias de 23 a 26 mmHg, o efeito redutor da PIO média gerado pelo DUO-TRAVATAN®, 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 solução oftálmica de travoprostá 0,004%, aplicado uma vez por dia à noite e a solução oftálmica de timolol 0,5% aplicada uma vez por dia pela manhã.³

Os critérios de inclusão foram similares entre os estudos, com a exceção dos critérios de PIO de entrada e resposta a prévio tratamento da PIO. O desenvolvimento clínico de DUO-TRAVATAN® incluiu tanto os pacientes sem tratamento e pacientes em terapia. Capacidade insuficiente de resposta à monoterapia não foi um critério de inclusão.

Dados de segurança pré-clínico

Dados de segurança pré-clínicos para travoprostá e timolol não revelaram riscos especiais para os humanos, baseados nos estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade e estudos tópicos de irritação ocular. Estudos de irritação ocular também foram realizados com travoprostá e timolol, e não foram observados efeitos adversos, com exceção da fenda palpebral aumentada e aumento da pigmentação da íris em macacos, o que é consistente com a administração tópica ocular de prostaglandinas em humanos.

Os estudos de fertilidade em ratos tratados com travoprostá, por via subcutânea, resultaram em reduções significativas no número de corpos lúteos, fetos viáveis e aumento da perda precoce pós-implantação, bem como taxa de reabsorção a 10 microgramas/Hg/dia (34 vezes MROHD baseado em BSA).

O nível de ausência de efeito foi estabelecido em 3 microgramas/Kg/dia (10 vezes o MROHD baseado em BSA). Por outro lado, os estudos de fertilidade com timolol em ratos não mostraram efeitos em doses orais até 150 mg/Kg/dia (4.050 vezes MROHD baseado em BSA).

Dados em Animais

Travoprostá

A administração ocular tópica de travoprostá em macacos em concentrações de até 0,012% no olho direito, duas vezes diariamente por um ano não resultou em toxicidade sistêmica.

Estudos de toxicidade reprodutiva com travoprostá foram realizados em ratos, camundongos e coelhos por via sistêmica. Os resultados estão relacionados com a atividade agonista do receptor FP no útero, com morte embrionária precoce, perda pós-implantação, fetotoxicidade. Em ratos fêmeas grávidas, administração sistêmica de travoprostá em doses maiores de 200 vezes a dose clínica durante o período de organogênese resultou em um aumento da incidência de malformações. Os baixos níveis de radioatividade foram medidos no líquido amniótico e tecidos fetais de ratas grávidas administrados ³H-Travoprostá. Estudos de reprodução e desenvolvimento demonstraram um potente efeito sobre a perda fetal com uma elevada taxa observada em ratos e camundongos (180 pg/mL e 30 pg plasma/mL, respectivamente), com exposições 1,2-6 vezes a exposição clínica (até 25 pg/mL).²

Foi realizado um estudo embriofetal em camundongas prenhas recebendo travoprostá uma vez ao dia por injeção subcutânea durante o período de organogênese. Com 1 micrograma/kg/dia (1,7 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica), a travoprostá causou perda pós-implantação e diminuição do peso fetal. O Nível de Efeito Adverso Não Observado (NOEL) para toxicidade embriofetal foi de 0,3 microgramas/kg/dia (0,5 vezes o DOMRH, com base na exposição sistêmica). O NOEL materno foi de 1 micrograma/kg/dia.

Foi realizado um estudo embriofetal em ratas prenhas recebendo travoprostá uma vez ao dia por injeção subcutânea durante o período de organogênese. Com 10 microgramas/kg/dia (34 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica), a travoprostá foi teratogênica em ratos, como evidenciado por um aumento na incidência de malformações esqueléticas, bem como malformações externas e viscerais, incluindo estérnebra fundido, cabeça abaulada e hidrocefalia. A travoprostá causou perda pós-implantação com 10 microgramas/kg/dia. O NOEL para perda pós-implantação foi de 3 microgramas/kg/dia (10 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica).

Foram realizados estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos recebendo travoprostá uma vez ao dia injeção subcutânea durante o período de organogênese e lactação. Em doses \geq 0,12 microgramas/kg/dia (0,4 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica), foram observados desfechos adversos na gravidez (letalidade embrionária, aborto, parto prematuro), baixo peso ao nascer e atrasos no desenvolvimento da prole F1. O NOEL para resultados adversos na gravidez, baixo peso ao nascer e atraso no desenvolvimento foi de 0,1 microgramas/kg/dia (0,3 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica). O NOEL para o desenvolvimento da prole F2 foi de 0,36 microgramas/kg/dia (1,2 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica).

Um estudo em ratos lactantes demonstrou que a travoprostá radiomarcada e/ou seus metabólitos foram excretados no leite após administração subcutânea com maiores concentrações de travoprostá e/ou metabólitos observados 6 horas após a dose com uma proporção leite/plasma de 11.

Timolol

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogênico potencial. Estudos de toxicidade reprodutiva com timolol revelaram atraso na ossificação fetal em ratos, sem efeitos adversos sobre o desenvolvimento pós-natal (7.000 vezes a dose clínica) e aumento da reabsorção fetal em coelhos (14.000 vezes a dose clínica).⁴

Os estudos de teratogenicidade com timolol em camundongos, ratos e coelhos com doses orais de até 50 mg/kg/dia (675 a 7.000 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH) com base na exposição sistêmica) não demonstraram evidências de malformações fetais. Embora a ossificação fetal tardia tenha sido observada nessa dose em ratos, não houve efeitos adversos no desenvolvimento pós-natal da prole. Doses de 1.000 mg/kg/dia (13.500 vezes a DOMRH com base na exposição sistêmica) foram tóxicas para a mãe em camundongos e resultaram em um número aumentado de reabsorções fetais. Também foram observadas reabsorções fetais aumentadas em coelhos com 100 mg/kg/dia ou 5.400 vezes a DOMRH com base na exposição sistêmica e sem toxicidade materna aparente.

Referências bibliográficas

1. Barnabey HS et al. *The Safety and Efficacy of Travoprost 0.004%/ Timolol 0.5% Fixed Combination Ophthalmic Solution*. Am J Ophthalmol 2005. 140;1-7
2. Parrish RK et al. *A Comparison of Latanoprost, Bimatoprost, and Travoprost in Patients With Elevated Intraocular Pressure: A 12-week, Randomized, Masked-evaluator Multicenter Study*. Am J Ophthalmol 2003. 135;688-703.
3. Orme M et al. *Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary openangle glaucoma and ocular hypertension*. Curr Med Res & Opin 2010. 26(3);511-528
4. Yilmaz SG et al. *The efficacy and safety of bimatoprost/timolol maleate, latanoprost/timolol maleate, and travoprost/timolol maleate fixed combinations on 24-h IOP*. Int Ophthalmol 2018. 38;1425-1431.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos oftalmológicos, antiglaucomatoso e mióticos. **ATC código:** S01ED51

Mecanismo de ação

DUO-TRAVATAN[®] contém dois componentes ativos, travoprost e maleato de timolol, que reduzem a pressão intraocular por mecanismos de ação complementares e o efeito combinado resulta numa redução adicional da PIO em comparação com qualquer composto sozinho.

Travoprost, um análogo de prostaglandina F₂^{alfa}, é um agonista altamente seletivo do receptor prostanoide FP, que reduz a pressão intraocular pelo aumento do escoamento do humor aquoso pela malha trabecular e via uveoescleral. A redução da pressão intraocular inicia-se dentro de aproximadamente 2 horas após a administração e o efeito máximo é atingido após 12 horas. Uma redução significativa da pressão intraocular pode ser mantida por períodos que excedem 24 horas com uma única dose. Timolol é um agente beta-adrenérgico não seletivo, que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizadora de membrana) significativas. Estudos tonográficos e fluorotométricos no homem indicam que sua ação predominante está relacionada à formação reduzida de humor aquoso e um leve aumento na facilidade do escoamento.

O início da ação terapêutica de DUO-TRAVATAN[®] ocorre aproximadamente 30 minutos após a administração.

Propriedades farmacodinâmicas

Travoprost aumentou significativamente o fluxo sanguíneo do nervo óptico em coelhos, após 7 dias de administração tópica ocular (1,4 microgramas uma vez por dia).

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Travoprost e timolol são absorvidos através da córnea, onde a travoprost 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, durante 5 dias, as concentrações plasmáticas de ácido livre de travoprost foram abaixo do limite de quantificação do ensaio de 0,010 ng/mL na maioria das amostras. As concentrações de ácido livre quantificáveis foram observáveis em alguns casos dentro de uma hora pós-dose, variando de 0,010 a 0,030 ng/mL. A C_{max} estacionária de timolol foi de 1,34 ng/mL e o T_{max} foi de aproximadamente de 0,69 horas após aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN[®]. O tempo de meia-vida de eliminação de timolol é de aproximadamente 4 horas.

Distribuição

Travoprost ácido livre pode ser medida no humor aquoso durante as primeiras horas nos animais e no plasma humano somente durante 1 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

O metabolismo é a principal via de eliminação de travoprost e o ácido livre ativo. As vias metabólicas sistêmicas são similares às da prostaglandina endógena F₂^{alfa}, que se caracterizam pela redução da ligação dupla 13 a 14, oxidação do 15-hidroxil e clivagens beta-oxidativas da cadeia lateral superior. Nos humanos, timolol é primeiramente metabolizado

pelo CYP2D6 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. Não ocorre metabolismo do timolol no olho. O T1/2 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, 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.

Linearidade / não linearidade

Tanto o travoprostá quanto o timolol exibem farmacocinética linear após administração tópica, isoladamente ou em combinação.

Farmacogenômica

Concentrações plasmáticas mais elevadas foram detectadas nos metabolizadores fracos de CYP2D6 (PMs) em comparação com metabolizadores extensos (EMms). Resultados semelhantes foram obtidos após a administração de timolol oftálmico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade aos princípios ativos ou qualquer outro componente deste produto.
- Doença respiratória reativa, incluindo asma brônquica ou histórico de asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica severa.
- Bradicardia sinusal, doença do nó sinusal (incluindo bloqueio sinoatrial), bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, insuficiência cardíaca manifesta ou choque cardiogênico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

- Como outros agentes oftálmicos aplicados topicamente, travoprostá e timolol são absorvidos sistemicamente. Devido ao componente beta-adrenérgico no timolol oftálmico, os mesmos tipos de doenças cardiovasculares, pulmonares e outras reações adversas podem ocorrer como observado com bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos.

Distúrbios cardíacos

- Em pacientes com doenças cardiovasculares (por exemplo, doença coronária cardíaca, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) e hipotensão, a terapia com betabloqueadores deve ser criticamente avaliada e a terapia com outras substâncias ativas deve ser considerada. Pacientes com doenças cardiovasculares devem ser observados em relação a sinais de deterioração dessas doenças e de reações adversas.

Distúrbios vasculares

- Os pacientes com graves distúrbios/doenças circulatórias periféricas (ou seja, as formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com precaução.

Distúrbios respiratórios

- Reações respiratórias, incluindo morte devido a broncoespasmo em pacientes com asma têm sido relatadas após a administração de alguns betabloqueadores oftálmicos.

Hipoglicemia/diabetes

- Os betabloqueadores devem ser administrados com precaução em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou a pacientes com diabetes lábil, uma vez que os betabloqueadores podem mascarar os sinais e sintomas da hipoglicemia aguda.

Hipertireodismo

- Os betabloqueadores podem mascarar os sinais do hipertireoidismo.

Fraqueza muscular

- Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos têm sido relatados por potencializar a fraqueza muscular consistente com certos sintomas miastênicos (por exemplo, diplopia, ptose e fraqueza generalizada).

Outros agentes betabloqueadores

- O efeito sobre a pressão intraocular ou os efeitos conhecidos dos betabloqueadores sistêmicos podem ser potencializados quando timolol é administrado a pacientes que já recebem um agente betabloqueador por via sistêmica. A resposta destes pacientes deve ser cuidadosamente observada. A utilização de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos não é recomendada (vide “Interações Medicamentosas”).

Reações anafiláticas

- Enquanto estiver utilizando agentes betabloqueadores, os pacientes com história de atopia ou história de reações anafiláticas graves a uma variedade de alérgenos, podem ser mais reativos às doses repetidas com alguns alérgenos e podem não responder às doses usuais de adrenalina (epinefrina) utilizadas no tratamento de reações anafiláticas.

Efeitos oculares

- A travoprostá pode alterar gradualmente a cor dos olhos devido ao aumento do número de melanossomas (grânulos de pigmento) nos melanócitos. Antes do tratamento ser instituído, deve-se informar os pacientes da possibilidade de uma mudança permanente na cor dos olhos. A mudança na cor da íris ocorre lentamente e não pode ser notada durante meses ou anos.

- O escurecimento da pele periorbital e/ou palpebral tem sido relatado em associação à utilização de travoprostá. Alterações periorbitais e na pálpebra incluindo o aprofundamento dos sulcos palpebrais foram observados com análogos de prostaglandinas.

- A travoprostá poderá alterar gradualmente os cílios do(s) olho(s) tratado(s); essas alterações incluem aumento do comprimento, espessura, pigmentação e/ou número de cílios.

- Edema macular tem sido relatado durante o tratamento com análogos da prostaglandina F2a. A travoprostá deve ser administrada com precaução em pacientes afácicos, pacientes pseudofácicos com danos na cápsula posterior ou anterior do cristalino, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular.

- DUO-TRAVATAN® solução oftálmica deve ser administrada com precaução em pacientes com inflamação intraocular ativa, bem como pacientes com fatores de risco com predisposição para uveíte.

Descolamento coroidal

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

Anestesia cirúrgica

- Preparações oftalmológicas betabloqueadoras podem bloquear os efeitos beta-agonistas sistêmicos, por exemplo, da adrenalina. O anestesiologista deve ser informado quando o paciente está recebendo timolol.

Fertilidade, gravidez e lactação

- Infertilidade

Não existem dados sobre o efeito de DUO-TRAVATAN® solução oftálmica sobre a fertilidade humana. Os estudos de fertilidade em ratos não mostraram efeito de travoprostá ou timolol com doses de até 34 vezes e 4.050 vezes a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH), respectivamente (vide “Dados de segurança pré-clínico”).

- Gravidez

Existe quantidade limitada de dados sobre a utilização de DUO-TRAVATAN® solução oftálmica em mulheres grávidas. Estudos em ratos e camundongos com travoprostá revelaram toxicidade reprodutiva.

Estudos em ratos e camundongos com administração subcutânea (s.c.) de travoprostá durante a organogênese mostraram toxicidade reprodutiva com dose de 34 vezes e 1,7 vezes, respectivamente, a dose ocular máxima recomendada em humano (DOMRH), com base na área da superfície corporal (ASC). Os estudos de reprodução em camundongos, ratos e coelhos com timolol administrado por via oral não mostraram malformações com doses de até 675 vezes a DOMRH com base na ASC (vide “Dados em animais”).

Estudos epidemiológicos não revelaram efeitos de malformações mas mostram um risco de retardo no crescimento intrauterino, quando o betabloqueador é administrado por via oral. Além disso, os sinais e sintomas do betabloqueio (por exemplo, bradicardia, hipotensão, dificuldades respiratórias e hipoglicemia) foram observados no recém-nascido quando betabloqueadores sistêmicos foram administrados à mãe até ao parto.

DUO-TRAVATAN® solução oftálmica não deve ser usado durante a gravidez a menos que claramente necessário. No entanto, se DUO-TRAVATAN® solução oftálmica for administrado durante a gravidez até o momento do parto, o recém-nascido deve ser cuidadosamente monitorado durante os primeiros dias de vida.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez, e, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Lactação

Há uma quantidade limitada de dados do uso do DUO-TRAVATAN® solução oftálmica em mulheres que amamentam. Timolol é transferido para o leite materno após administração tópica ocular. Os betabloqueadores orais têm potencial para causar reações adversas graves no lactente. No entanto, no caso de administração ocular em doses terapêuticas, as quantidades de timolol presentes no leite materno não são suscetíveis de produzir sintomas clínicos de bloqueio beta na criança. O uso de DUO-TRAVATAN® na amamentação não é recomendado.

Não se sabe se o travoprostano é transferido para o leite materno após administração ocular. Um estudo com animais demonstrou a transferência de travoprostano e/ou metabólitos para o leite após administração subcutânea (vide “Dados em animais”).

Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de DUO-TRAVATAN® solução oftálmica e quaisquer possíveis efeitos adversos de DUO-TRAVATAN® solução oftálmica no lactente.

Dados em animais

Um estudo em ratos lactantes demonstrou que o travoprostano radiomarcado e/ou seus metabólitos foram excretados no leite após administração subcutânea com maiores concentrações de travoprostano e/ou metabólitos observados 6 horas após a dose com uma relação leite/plasma de 11.

Populações especiais

Insuficiência hepática e/ou renal

Não foram realizados estudos com DUO-TRAVATAN® ou com colírio de timolol 5 mg/mL em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Apenas o colírio de travoprostano sozinho foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada à grave e em pacientes com insuficiência renal moderada à grave (depuração da creatinina tão baixa quanto 14 mL/min). Não foi necessário ajuste da dose nesses pacientes. É improvável que pacientes com insuficiência hepática ou renal necessitem de ajuste da dose com DUO-TRAVATAN®.

Pacientes pediátricos (menores de 18 anos)

Não é recomendado o uso de DUO-TRAVATAN® em pacientes pediátricos. A segurança e eficácia do uso de DUO-TRAVATAN® em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou acima)

Nenhuma diferença de segurança ou eficácia foi observada entre idosos e outros pacientes adultos.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Turvação transitória da visão ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a instilação, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes interações são esperadas com DUO-TRAVATAN® devido ao potencial de interações medicamentosas com o mono-componente:

- Betabloqueio sistêmico potencializado (por exemplo, diminuição do batimento cardíaco, depressão), foi relatado durante o tratamento combinado com inibidores da CYP2D6 (por exemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) e timolol.
- Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando o colírio com betabloqueador é administrado concomitantemente com bloqueadores dos canais cálcio por via oral, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos.
- Betabloqueadores podem diminuir a resposta à adrenalina utilizada no tratamento de reações anafiláticas. Cuidado especial deve ser tomado caso você tenha histórico de atopia (tendência hereditária a desenvolver manifestações alérgicas) ou anafilaxia (reação alérgica) (vide “Advertências e Precauções”).
- Midríase resultante do uso concomitante de betabloqueadores oftálmicos e adrenalina (epinefrina) tem sido relatada ocasionalmente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento DUO-TRAVATAN® solução oftálmica deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). A validade do produto é de **18 meses a partir da data de fabricação**.

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, a apresentação 5 mL é válida por 120 dias e a apresentação de 2,5 mL é válida por 30 dias.

O medicamento DUO-TRAVATAN® solução oftálmica é uma solução incolor a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Regime de Dosagem

Adultos

A dose de DUO-TRAVATAN® recomendada é uma gota no(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia pela manhã ou à noite. Deve ser administrado na mesma hora todos os dias. A dose de DUO-TRAVATAN® não deve exceder uma gota no(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia, visto que foi demonstrado que a aplicação com maior frequência de análogos da prostaglandina pode diminuir o efeito redutor da PIO.

Se uma dose for perdida, o tratamento deve continuar normalmente com a próxima dose. Se mais de um medicamento estiver sendo usado, os medicamentos devem ser administrados com pelo menos 5 minutos de intervalo. As pomadas oftálmicas devem ser administradas por último. Ao substituir outro medicamento antiglaucomatoso oftálmico por DUO-TRAVATAN®, o outro medicamento deve ser descontinuado e DUO-TRAVATAN® deve ser iniciado no dia seguinte.

Método de administração

Somente para uso ocular.

Para evitar contaminação, a ponta do conta-gotas não deve tocar em nenhuma superfície. A ponta do conta-gotas também não deve entrar em contato com o olho, pois isso pode causar ferimentos no olho.

Ao usar oclusão nasolacrimal ou fechar as pálpebras durante 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isso pode resultar em uma diminuição dos efeitos colaterais sistêmicos e um aumento na atividade local.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamentos a partir dos estudos clínicos são listadas na tabela abaixo, por classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas a medicamentos são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas a medicamentos são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$).

Classificação por sistema de órgão	Reações adversas ao medicamento	Categoria de frequência
Distúrbios do sistema imunológico	hipersensibilidade	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	tontura, cefaleia	Incomum
Distúrbios oculares	hiperemia ocular	Muito comum
	ceratite ponteada, visão turva, olho seco, dor nos olhos, prurido ocular, desconforto ocular, irritação ocular	Comum
	ceratite, irite, conjuntivite, inflamação na câmara anterior, blefarite, fotofobia, acuidade visual reduzida, astenopia,	Incomum

	<p>inchaço nos olhos, aumento de lágrimas, eritema da pálpebra, crescimento de cílios</p> <p>erosão da córnea, meibomianite, triquíase, distiquíase, hemorragia da conjuntiva, crosta na margem da pálpebra</p>	Rara
Distúrbios cardíacos	bradicardia	Incomum
Distúrbios vasculares	hipertensão, hipotensão	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Incomum: dispneia	Incomum
	broncoespasmo, disfonia, tosse, irritação na garganta	Rara
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	dermatite de contato, hipertricose, hiperpigmentação da pele, pigmentação periorbital ou da pálpebra	Incomum
	urticária, alteração da cor da pele	Rara

Reações adversas a partir de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com DUO-TRAVATAN® através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Como essas reações dão relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável sua frequência, portanto, é categorizado como desconhecido. As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos (MedDRA). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	Reações adversas ao medicamento
Distúrbios psiquiátricos	Alucinação, depressão
Distúrbios oculares	Edema macular, ptose palpebral (queda da pálpebra), sulco de cobertura aprofundado, hiperpigmentação da íris
Distúrbios cardíacos	Dor no peito, palpitações
Distúrbios vasculares	Edema periférico
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Asma
Distúrbios gastrointestinais	Disgeusia
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea, alopecia

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não se esperam reações específicas com uma superdose ocular do produto. Em caso de ingestão acidental, sintomas de superdose de um betabloqueio sistêmico podem incluir bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca e broncoespasmo. O tratamento de uma ingestão acidental deve ser sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1104

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Fabricado por:

Alcon Laboratories, Inc., Texas, EUA.

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/11/2020.



CDS 28.05.2020
2020-PSB/GLC-1103-s
VPS5

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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/08/2015	0728407/15-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0728407/15-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	TODOS	VP VPS	0,04 mg/mL + 5,0 mg/MI SUS OFT X 2,5 ML 0,04 mg/mL + 5,0 mg/MI SUS OFT X 5,0 ML
13/09/2017	1952622/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2017	1952622/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2017	TODOS	VP VPS	0,04 mg/mL + 5,0 mg/MI SUS OFT X 2,5 ML 0,04 mg/mL + 5,0 mg/MI SUS OFT X 5,0 ML
31/10/2019	2656032/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2019	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2019	- APRESENTAÇÕES - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VP3	0,04 mg/mL + 5,0 mg/MI SUS OFT X 2,5 ML 0,04 mg/mL + 5,0 mg/MI SUS OFT X 5,0 ML
							- APRESENTAÇÕES - CUIDADOS ARMAZENAMENTO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	DE DO VPS3	

Duo-travatan (travaprostá + maleato de timolol) / Suspensão Oftálmica Estéril / 0,04 mg/mL + 5,0 mg/mL

23/06/2020	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP4	0,04 mg/mL + 5,0 mg/MI SUS OFT X 2,5 ML 0,04 mg/mL + 5,0 mg/MI SUS OFT X 5,0 ML
							- 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS4	
19/11/2020	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- COMPOSIÇÃO - COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - DIZERES LEGAIS	VP5	0,04 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 2,5 ML 0,04 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
							- COMPOSIÇÃO - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS5	

Duo-travatan (travaprost + maleato de timolol) / Suspensão Oftálmica Estéril / 0,04 mg/mL + 5,0 mg/mL