

# TRAVOPTIC<sup>®</sup>

Geolab Indústria Farmacêutica S/A  
Solução Oftálmica  
0,04mg/mL



## MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

# Travoptic®

travoprostá

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Solução oftálmica estéril de 0,04mg/mL: Embalagem contendo 50 frascos gotejadores com 2,5mL.

### USO OFTÁLMICO

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada mL (aproximadamente 37 gotas) da solução oftálmica contém:

travoprostá.....0,04mg

Excipientes: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico di-hidratado, ácido bórico, trometamol, óleo de rícino hidrogenado etoxilado, manitol e água para injetáveis.

### 1. INDICAÇÕES

**Travoptic®** está indicado para a redução da pressão intraocular em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, glaucoma de ângulo fechado em pacientes submetidos previamente a iridotomia e hipertensão ocular.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular com pressão intraocular basal de 25 a 27 mmHg, tratados com **Travoptic®** solução oftálmica uma vez por dia à noite, demonstraram reduções da pressão intraocular de 7 a 8 mmHg.<sup>1</sup> Em análises de subgrupos destes estudos a redução média da PIO em pacientes da raça negra foi maior em até 1,8 mmHg em relação à pacientes de outras raças. Ainda não se sabe se esta diferença está relacionada à raça ou à íris fortemente pigmentada.<sup>2</sup>

Em um ensaio multicêntrico, aleatório e controlado, pacientes com pressão intraocular basal média de 24 a 36 mmHg, em tratamento com TIMOPTIC® (solução oftálmica de maleato de timolol 0,5%), duas vezes por dia, que foram tratados com **Travoptic®** solução oftálmica, em dose única diária adjuntivamente ao TIMOPTIC® 0,5%, demonstraram reduções da PIO de 6 a 7 mmHg.<sup>3</sup>

Em um estudo controlado de 3 meses, comparando **Travoptic®** solução oftálmica e a solução oftálmica de latanoprostá 0,005%, em pacientes diagnosticados com glaucoma crônico de ângulo fechado, que tiveram uma iridotomia periférica prévia no olho em estudo, foram atingidas reduções estáveis da PIO diurna dentro de dois dias após o início da terapia e

mantidas por um período de 3 meses de tratamento. As reduções médias da PIO variaram de 7,4 a 9,1 mmHg para **Travoptics**<sup>®</sup> solução oftálmica e 6,6 a 7,9 mmHg para solução oftálmica de latanoprost. Uma resposta clínica relevante ao tratamento foi definida como uma PIO média  $\leq 18$  mmHg. Setenta e um por cento (71%) dos pacientes tratados com **Travoptics**<sup>®</sup> solução oftálmica atingiram este alvo, comparado com 63% dos pacientes tratados com a solução oftálmica de latanoprost 0,005%.

**Travoptics**<sup>®</sup> solução oftálmica foi estudado em pacientes com insuficiência hepática e também em pacientes com insuficiência renal. Nenhuma alteração hematológica clinicamente relevante ou na análise laboratorial da urina foi observada nestes pacientes.

#### Referências bibliográficas

1. 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.
2. Netland, P. A., Landry, T., Sullivan, E. K. et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *American journal of ophthalmology* 2001. 132(4), 472-484
3. Orengo-Nania S et al. Evaluation of Travoprost as Adjunctive Therapy in Patients With Uncontrolled Intraocular Pressure While Using Timolol 0.5%. *Am J Ophthalmol* 2001. 132; 860-868.
4. Chen M et al. Comparison of the Effects of Latanoprost and Travoprost on Intraocular Pressure in Chronic Angle-Closure Glaucoma, *J Oc Pharmacol & Ther* 2006. 22(6): 449-454.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: oftalmológicos-antiglaucoma e mióticos análogos de prostaglandina. Código ATC: S01E E04.

A redução da pressão intraocular após a administração ocular tópica de travoprost (**Travoptics**<sup>®</sup> solução oftálmica) começa aproximadamente 2 horas após a administração.

#### Mecanismo de ação

A travoprost, um análogo da prostaglandina F<sub>2α</sub>, é um agonista completo altamente seletivo que tem uma alta afinidade para o receptor da prostaglandina FP e acredita-se que reduza a pressão intraocular aumentando o fluxo de saída do humor aquoso através da rede trabecular e das vias uveosclerais. A redução da pressão intraocular em humanos começa aproximadamente 2 horas após a administração e a redução máxima da pressão intraocular é alcançada em 12 horas. Uma redução significativa da pressão intraocular pode ser mantida por períodos superiores a 24 horas com uma única dose.

Como terapia primária, **Travoptics**<sup>®</sup> solução oftálmica, administrada uma vez ao dia, reduziu a pressão intraocular em 7 a 9 mmHg. Reduções diurnas estáveis da pressão intraocular foram alcançadas logo 2 semanas após o início da terapia e foram mantidas por períodos de tratamento de 6 a 12 meses em 3 estudos bem controlados.

#### Propriedades farmacodinâmicas

Além de reduzir a pressão intraocular, a travoprost demonstrou aumentar o fluxo sanguíneo da cabeça do nervo óptico e diminuir a estabilidade do filme lacrimal e a secreção lacrimal. A travoprost não afeta a taxa/volume respiratório ou a pressão arterial sistólica durante o exercício e a recuperação. Os análogos da prostaglandina F<sub>2α</sub> podem induzir a fase anágena nos folículos capilares e estimular a melanogênese na pele.

**Travoptics**<sup>®</sup> solução oftálmica conservada pelo cloreto de polidrónio, induziu toxicidade mínima da superfície ocular, em comparação com a solução oftálmica conservada com cloreto de benzalcônio, em cultura de células da córnea humana e após administração ocular tópica em coelhos.

#### Propriedades farmacocinéticas

## **Absorção**

A travoprostá é um pró-fármaco de éster isopropílico. Ela é absorvida através da córnea e hidrolisada para o ácido livre ativo. Dados de 4 estudos farmacocinéticos de dose múltipla (total de 107 pacientes) mostraram que as concentrações plasmáticas do ácido livre ficaram abaixo de 0,01 ng/mL (limite de quantificação do ensaio) em 2/3 dos pacientes. Nos indivíduos com concentrações plasmáticas quantificáveis (N=38) a C<sub>max</sub> média foi de 0,018 ± 0,007 (variando 0,01 a 0,052 ng/mL) e foi alcançada dentro de 30 minutos. A partir destes estudos a meia-vida plasmática da travoprostá foi estimada em 45 minutos. Não houve diferenças nas concentrações plasmáticas entre os dias 1 e 7, indicando que o estado de equilíbrio foi logo alcançado e que não há acúmulo significante. Estudos em coelhos mostraram que concentrações máximas de aproximadamente 20 ng/mL de ácido livre de travoprostá no humor aquoso foram alcançadas em 1 a 2 horas após a administração ocular tópica. As concentrações de ácido livre de travoprostá no humor aquoso diminuíram com uma meia-vida de aproximadamente 1,5 horas. Baixas concentrações de ácido livre de travoprostá também são encontradas no plasma após administração tópica.

## **Distribuição**

Após administração ocular tópica em humanos, foi observada baixa exposição sistêmica ao ácido livre ativo, com pico de concentração plasmática de aproximadamente 20 pg/mL ou menos observado entre 10 e 20 minutos após a dose. As concentrações plasmáticas diminuíram rapidamente para abaixo do limite de quantificação do ensaio de 10 pg/mL dentro de 1 hora após a administração. Traços de concentrações plasmáticas de travoprostá podem estar presentes imediatamente após a administração em alguns indivíduos.

## **Metabolismo**

O metabolismo é a principal via de eliminação tanto da travoprostá quanto de seu ácido livre em espécies não clínicas. As vias metabólicas sistêmicas são paralelas às da prostaglandina F<sub>2α</sub> endógena, que são caracterizadas pela redução da ligação dupla 13-14, oxidação da 15-hidroxila a uma cetona e clivagens oxidativas β da cadeia lateral do ácido carboxílico.

## **Excreção**

A eliminação da travoprostá ácido livre do plasma humano é rápida resultando em concentrações abaixo do limite de quantificação dentro de 1 hora após a instilação ocular. A meia-vida de eliminação final da travoprostá ácido livre foi estimada a partir de 14 indivíduos e variou de 17 minutos a 86 minutos com a meia-vida média de 45 minutos. Menos de 2% da dose tópica ocular de travoprostá foi excretada na urina dentro de 4 horas como travoprostá ácido livre. Após a administração de travoprostá radiomarcada a ratos, aproximadamente 95% da dose foi eliminada em 24 horas. Aproximadamente 75% da dose foi eliminada nas fezes e o restante foi excretado na urina.

## **Farmacocinética linear/não linear**

A travoprostá apresenta farmacocinética linear em ambos os tecidos oculares e plasma após administração ocular tópica.

## **Relação farmacocinética/farmacodinâmica**

A relação farmacocinética e farmacodinâmica não foi estabelecida para travoprostá após administração ocular tópica.

## **Farmacocinética em populações especiais**

### **Insuficiência renal**

A farmacocinética sistêmica de **Travoptic**<sup>®</sup> solução oftálmica foi estudada em pacientes com compromisso renal leve a grave (depuração da creatina tão baixa quanto 14 mL/minuto). Não é necessário ajuste de dose nessas populações.

### **Insuficiência hepática**

A farmacocinética sistêmica de **Travoptic**<sup>®</sup> solução oftálmica foi estudada em pacientes com insuficiência hepática leve a grave. Não é necessário ajuste de dose nestas populações.

## **Estudos Clínicos**

**Travoptic®** é um produto bem estabelecido.

#### **Dados de ensaios clínicos**

Em um ensaio clínico, pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular que foram tratados com **Travoptic®** (preservado em poliquatérnio) administrado QD à noite demonstraram reduções de 8-9 mmHg (aproximadamente 33%) na PIO a partir de um intervalo basal de 24-36 mmHg. Dados sobre a administração adjuvante de **Travoptic®** com timolol 0,5% e dados limitados com brimonidina 0,2% coletados durante ensaios clínicos mostraram um efeito aditivo do **Travoptic®** com esses medicamentos concomitantes. Não há dados clínicos disponíveis sobre o uso adjuvante com outros medicamentos hipotensores oculares.

O **Travoptic®** é geralmente bem tolerado. O efeito colateral mais comum é a hiperemia, observada com outros análogos oftálmicos da prostaglandina.

#### **Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos para travoprostina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e estudos de potencial carcinogênico e irritação ocular tópica. Foi observada toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento desfavorável em animais com níveis de exposição de travoprostina semelhantes aos níveis de exposição clínica e é possivelmente relevante para o uso clínico.

Para detalhes sobre estudos reprodutivos, vide seção Fertilidade, Gravidez e Lactação.

Estudos de fertilidade em ratos tratados com travoprostina por via subcutânea resultaram em reduções significativas no número de corpos lúteos, fetos viáveis e um aumento da perda pós-implantação precoce, bem como da taxa de reabsorção de 10 microgramas/kg/dia (20 vezes a dose ocular humana máxima recomendada [DOHMR], com base em área de superfície corporal [ASC]). O nível sem efeitos observáveis (NOEL) foi fixado em 3 microgramas/kg/dia (6 vezes o DOHMR, baseado em ASC).

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham sensibilidade conhecida a travoprostina, ou a qualquer componente da fórmula.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

- A travoprostina pode alterar gradualmente a coloração dos olhos através do aumento do número de melanossomas (grânulos de pigmento) nos melanócitos. Antes do tratamento ser instituído, deve-se informar aos pacientes da possibilidade de uma mudança permanente na cor dos olhos. A alteração da coloração da íris ocorre lentamente e pode não ser perceptível por meses ou anos.

- O escurecimento da pele periorbital e/ou palpebral tem sido relatado em associação ao uso de travoprostina.

- A travoprostina pode alterar gradualmente os cílios do(s) olho(s) tratado(s); estas alterações incluem o aumento do comprimento, espessura, pigmentação e/ou número de cílios.

- Edema macular tem sido relatado durante o tratamento com análogos da prostaglandina F2a. Utilize travoprostina 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.

- **Travoptic®** deve ser usado com precaução em pacientes com inflamação intraocular ativa, bem como pacientes com fatores de risco com predisposição para uveíte.

- Alterações periorbital e na pálpebra incluindo o aprofundamento dos sulcos palpebrais foram observados com análogos de prostaglandinas.

**Capacidade de dirigir e 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.

### **Fertilidade, gravidez e lactação**

- **Fertilidade:** Não existem dados sobre o efeito da travoprostá sobre a fertilidade humana. Os estudos em animais não mostraram efeito da travoprostá sobre a fertilidade com doses maiores que 250 vezes a dose máxima ocular recomendada para humanos.

#### **- Gravidez**

Não existem, ou existe em quantidade limitada, dados sobre a utilização da travoprostá em mulheres grávidas. Estudos em animais com travoprostá revelaram toxicidade reprodutiva.

A travoprostá não deve ser utilizada na gravidez, a menos que seja claramente necessária.

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:** Desconhece-se se travoprostá/metabólitos tópicos são excretados no leite humano. Estudos em animais demonstraram a excreção de travoprostá e metabólitos no leite materno. O uso de **Travoptíc®** Solução Oftálmica por mães lactantes não é recomendado.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram descritas interações medicamentosas clinicamente relevantes.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**Travoptíc®** deve ser mantida em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

**Prazo de Validade:** 24 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, válido por 93 dias, se conservado em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C).**

### **Características físicas e organolépticas:**

**Travoptíc** apresenta-se na forma de solução límpida, incolor a amarela clara e isenta de partículas estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Travoptíc®** solução oftálmica é para uso ocular. Recomenda-se fechar suavemente as pálpebras ou a oclusão nasolacrimal por 2 minutos após a aplicação. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados por via ocular e resultar em uma diminuição dos efeitos colaterais sistêmicos.

Se uma dose for esquecida, o tratamento deve ser continuado com a próxima dose conforme planejado. A dose não deve exceder uma gota por dia no(s) olho(s) afetado(s).

Ao substituir outro medicamento antiglaucoma oftálmico por **Travoptíc®** solução oftálmica, o outro medicamento deve ser descontinuado e **Travoptíc®** solução oftálmica deve ser iniciado no dia seguinte.

Para evitar a contaminação da ponta do conta-gotas e da solução oftálmica, deve-se ter cuidado para não tocar as pálpebras, áreas adjacentes ou outras superfícies com a ponta do conta-gotas do frasco. A ponta do conta-gotas também

não deve entrar em contato com os olhos, pois pode causar lesões nos olhos. A dose recomendada é de uma gota no saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia. O efeito ótimo é obtido se a dose for administrada a noite. A dispensação da gota deve ser feita posicionando o frasco do medicamento em um ângulo de 45°. Não pingue mais que uma vez por dia, pois foi demonstrado que o uso de análogos da prostaglandina com maior frequência pode diminuir o efeito de redução da pressão intraocular.

Você pode usar **Travoptic®** solução oftálmica junto com outros medicamentos oftálmicos para diminuir a pressão intraocular. Se mais de um produto oftálmico estiver sendo utilizado, deve usá-los com intervalo mínimo de 5 minutos. As pomadas oftálmicas devem ser administradas por último.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com a travoprost e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: 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 ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v.18.0)
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum: hipersensibilidade (alergia)
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: dor de cabeça Raras: tontura, disgeusia
Distúrbios oculares	Muito comum: hiperemia (vermelhidão) ocular  Comum: dor nos olhos, prurido (coceira) ocular, olho Seco, irritação ocular, hiperpigmentação (aumento da coloração) da íris, desconforto ocular  Incomum: erosão da córnea, ceratite ponteadada, ceratite, irite, acuidade visual reduzida, conjuntivite, inflamação na câmara anterior, blefarite , visão turva, fotofobia, catarata, edema periorbital, prurido ocular, secreção nos olhos, crosta na margem da pálpebra, aumento de lágrimas, eritema da pálpebra, crescimento de cílios  Raras: uveíte, iridociclite, folículos conjuntivais, edema da conjuntiva, herpes simplex oftálmica, hipoestesia ocular, inflamação no olho, eczema da pálpebra, pigmentação da câmara anterior, astenopia, alergia ocular, irritação da pálpebra, hiperpigmentação dos cílios, espessamento dos cílios, triquíase
Distúrbios cardíacos	Raras: frequência cardíaca diminuída, palpitações
Distúrbios vasculares	Rara: hipertensão e hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do	Rara: asma, dispneia, tosse, dor

mediastino	Orofaringea, desconforto nasal, secura nasal
Distúrbios gastrintestinais	Raras: boca seca, constipação
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Incomum: hiperpigmentação da pele, hipertricose Raras: alteração da cor da pele, hipertricose, madarose, alterações da cor do cabelo, eritema, <i>rash</i>
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia, dor musculoesquelética
Distúrbios gerais e condição no local da administração	Rara: astenia

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte. As frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis. Dentro de cada classificação por sistema de órgão, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 18.0)
Distúrbios psiquiátricos	Depressão, ansiedade
Distúrbios oculares	Edema macular, olho fundo
Distúrbios do ouvido e labirinto	Tinido
Distúrbios cardíacos	Dor no peito
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Epistaxe
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia, dor abdominal, náusea, vômito
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Prurido
Distúrbios renais e urinários	Disúria, incontinência urinária
Laboratoriais	Aumento de antígeno prostático específico

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

## 10. SUPERDOSE

Uma superdose tóxica não é susceptível de estar associada à toxicidade. 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.**

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

### DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5423.0213

Registrado por:

**Geolab Indústria Farmacêutica S/A**

VP. 1B QD. 08-B Módulos 01 a 08

DAIA - Anápolis - GO

CNPJ: 03.485.572/0001-04

Indústria Brasileira



Farm. Resp.:

Ronan Juliano Pires Faleiro/CRF - GO nº 3772

**Fabricado por:**

**Geolab Indústria Farmacêutica S/A**

VP. R3 QD. 02-D Módulos 01 a 05

DAIA - Anápolis - GO

CNPJ: 03.485.572/0006-00

Indústria Brasileira

Farm. Resp.:

Luciano Bulio Lima/CRF - GO nº 13264

SAC: 0800 701 6080



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/03/2021.**

**Anexo B**

**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/10/2015	0906728/15-1	10756 SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula Adequação a Intercambialidade	14/10/2015	0906728/1 5-1	10756- SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula Adequação a Intercambialida de	14/10/2015	Adequação a Intercambialidade	VPS	0,04MG/ML SOL OFT CT 50 FR PLAS TRANS GOT X 2,5ML
23/08/2018	0832467/18-1	10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2018	0832467/1 8-1	10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2018	Versão Inicial	VPS	0,04MG/ML SOL OFT CT 50 FR PLAS TRANS GOT X 2,5ML
06/02/2023	0120853/23-0	10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2023	0120853/2 3-0	10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2023	Dizeres legais (Inclusão da logomarca GBIO)	VPS	0,04MG/ML SOL OFT CT 50 FR PLAS TRANS GOT X 2,5ML