

**TRAVATAN®**

travoprost

**APRESENTAÇÕES**

TRAVATAN® solução oftálmica estéril 0,04 mg/mL - embalagem contendo 2,5 mL ou 5 mL.

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

Cada mL (aproximadamente 38 gotas) contém: 0,04 mg de travoprost, ou seja, 1,06 µg de travoprost por gota.

Excipiente: óleo de rícino hidrogenado etoxilado, propilenoglicol, cloreto de sódio, ácido bórico, manitol, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio, cloreto de polidróxido e água purificada.

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

TRAVATAN® solução oftálmica 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 TRAVATAN® 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 TRAVATAN® 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 TRAVATAN® solução oftálmica e a solução oftálmica de latanoprost 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 TRAVATAN® 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 ≤18 mmHg. Setenta e um por cento (71%) dos pacientes tratados com TRAVATAN® solução oftálmica atingiram este alvo, comparado com 63% dos pacientes tratados com a solução oftálmica de latanoprost 0,005%.<sup>4</sup>

TRAVATAN® 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.

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**

A redução da redução da pressão intraocular após a administração ocular tópica de travoprost (TRAVATAN® solução oftálmica) começa aproximadamente 2 horas após a administração.

**Mecanismo de ação**

A travoprost, um análogo da prostaglandina F2α, 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, TRAVATAN® 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 travoprostá demonstrou aumentar o fluxo sanguíneo da cabeça do nervo óptico e diminuir a estabilidade do filme lacrimal e a secreção lacrimal. A travoprostá não afeta a taxa/volume respiratório ou a pressão arterial sistólica durante o exercício e a recuperação. Os análogos da prostaglandina F2 $\alpha$  podem induzir a fase anágena nos folículos capilares e estimular a melanogênese na pele.

TRAVATAN® 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  $\pm$  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 significativo. 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 F2 $\alpha$  endógena, que são caracterizadas pela redução da ligação dupla 13-14, oxidação da 15-hidroxi a uma cetona e clivagens oxidativas  $\beta$  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**

A farmacocinética sistêmica de TRAVATAN® solução oftálmica foi estudada em pacientes com compromisso hepático leve a grave, bem como 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.

#### Dados de segurança pré-clínica

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

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da fórmula.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- A travoprostá 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 travoprostá.
- A travoprostá 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 travoprostá 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.
- TRAVATAN® solução oftálmica 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 do sulco palpebral foram observados com análogos de prostaglandinas.

#### 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.

#### FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

##### Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de TRAVATAN® solução oftálmica 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 de TRAVATAN® solução oftálmica 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 administrada por via tópica e seus metabólitos são excretados no leite humano. Estudos em animais demonstraram a excreção de travoprostá e metabólitos no leite materno. O uso de TRAVATAN® solução oftálmica por mães lactantes não é recomendado.

#### Populações Especiais

##### Pacientes idosos

Nenhuma diferença com TRAVATAN® solução oftálmica foi observada entre pacientes idosos e pacientes mais jovens.

#### Insuficiência hepática e renal

TRAVATAN® solução oftálmica não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática leve a grave e em pacientes com e em pacientes com insuficiência renal leve a grave (clearance de creatinina menor que 14 mL/min). Não é necessário ajuste da dose nestes pacientes.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram descritas interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Foram realizados estudos específicos de interação in vitro de travoprostato com medicamentos contendo timerosal. Nenhuma evidência de precipitação foi observada.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o frasco de TRAVATAN® solução oftálmica em temperatura ambiente entre 15° e 30°C. A validade do produto é de 18 meses.

**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 de 2,5 mL é válida por 60 dias, e a apresentação de 5 mL é válida por 120 dias.**

TRAVATAN® solução oftálmica é uma solução de aparência incolor a amarelo clara.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

TRAVATAN® solução oftálmica é para uso ocular. Recomenda-se fechar suavemente a pálpebra e a oclusão nasolacrimal 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 TRAVATAN® solução oftálmica, o outro medicamento deve ser descontinuado e TRAVATAN® 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. Pingue 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 TRAVATAN® 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.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com TRAVATAN® solução oftálmica 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  $< 1/1.000$ ), e muito rara ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

<b>Classificação por sistema de</b>	<b>Termo preferido MedDRA (v. 18.0)</b>
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum: hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: dor de cabeça Raras: tontura, disgeusia

Distúrbios oculares	Muito comum: hiperemia ocular  Comum: dor nos olhos, prurido ocular, olho seco, irritação ocular, hiperpigmentação da íris, desconforto ocular  Incomum: erosão da córnea, ceratite ponteadada, ceratite, irite, catarata, acuidade visual reduzida, conjuntivite, inflamação na câmara anterior, blefarite, visão turva, fotofobia, edema periorbital, prurido nas pálpebras, secreção nos olhos, crosta na margem da pálpebra, aumento de lágrimas, eritema da pálpebra, crescimento de cílios  Raras: uveíte, iridociclite, herpes simplex oftálmica, folículos conjuntivais, edema da conjuntiva, hipoestesia ocular, inflamação no olho, triquíase, pigmentação da câmara anterior, astenopia, alergia ocular, eczema da pálpebra, irritação da pálpebra, hiperpigmentação dos cílios, espessamento dos cílios
Distúrbios cardíacos	Raras: frequência cardíaca diminuída, palpitações
Distúrbios vasculares	Rara: hipertensão e hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Rara: asma, dispneia, disfonia, tosse, rinite alérgica, dor orofaríngea, desconforto nasal, secreção nasal
Distúrbios gastrointestinais	Raras: boca seca, constipação
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Incomum: hiperpigmentação da pele, hipertricose  Raras: alteração da cor da pele, madarose, eritema, alterações da cor do cabelo, rash
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Rara: 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, insônia
Distúrbios oculares	Edema macular, aprofundamento dos sulcos palpebral
Distúrbios do ouvido e labirinto	Tinido
Distúrbios cardíacos	Arritmia, taquicardia, dor no peito
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Epistaxe
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, vômito, náusea, dor abdominal
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 tópica 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.**

**DIZERES LEGAIS**

MS – 1.0068.1109

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 08/03/21.**



VPS4

TDOC-0051871\_version 2.0

21.Apr.16