micronúcleos em camundongos e nos ensaios de aberração de cromossomos em ratos. Um leve aumento na frequência mutagênica foi observado em um de dois ensaios de linfoma de camundongo na presença de enzimas de ativação S-9 de ratos.
A travoprosta não afetou o índice de reprodução ou fertilidade de ratos machos e fêmeas em doses subcutâneas de até 10 mcg/kg/dia (250 vezes a máxima dose ocular humana recomendada de 0,04mcg/kg/dia). O número médio de corpos lúteos foi reduzido e as perdas na pós-implantação foram aumentadas nessa dose. Estes efeitos não foram observados na dose de 3 mcg/kg/dia (75 vezes a máxima dose ocular humana recomendada).
Gravidez Categoria C: Efeitos teratogênicos: travoprosta foi teratogênica em ratas, em doses intravenosas de até 10 mcg/kg/dia (250 vezes a máxima dose humana ocular recomendada), o que foi evidenciado pelo aumento da incidência de malformação esquelética bem como malformação visceral e externa, tais como esternebras fundidas, cabeça abobadada e hidrocefalia. A travoprosta não foi teratogênica em ratas em doses intravenosas de até 3 mcg/kg/dia (75 vezes a máxima dose humana ocular recomendada) ou em camundongos em doses subcutâneas de 1,0 mcg/kg/dia (25 vezes a máxima dose humana ocular recomendada). A travoprosta produziu aumento de perdas na pós-implantação e diminuição da viabilidade fetal em ratas com doses intravenosas >3 mcg/kg/dia (75 vezes a máxima dose humana ocular recomendada) e em camundongos com doses subcutâneas >0,3mcg/kg/dia (7,5 vezes a máxima dose humana ocular recomendada).
A incidência de mortalidade pós-natal foi aumentada e o ganho de peso corpóreo do neonatal foi reduzido, na prole de ratas tratadas com travoprosta por via subcutânea, desde o sétimo dia de gravidez até o vigésimo primeiro dia de lactação, com doses ³ 0,12 mcg/kg/dia (3 vezes a máxima dose humana ocular recomendada). O desenvolvimento do neonatal foi também afetado, o que foi evidenciado pela demora na abertura dos olhos, descolamento auricular, separação prepucial e diminuição da atividade motora.
Estudos adequados e bem controlados não foram realizados em mulheres grávidas. A travoprosta solução oftálmica deve ser usada na gravidez somente se o beneficio potencial justificar o risco potencial para o feto.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO.
Idosos: Não foram observadas diferenças na eficácia e segurança entre pacientes idosos e outros pacientes.
Crianças: A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para pacientes pediátricos.
Lactantes: Um estudo em ratas lactantes demonstrou que a travoprosta marcada radioativamente e/ou seus metabólitos são excretados no leite. Não se sabe se esta droga ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Devido ao fato de muitas drogas serem excretadas no leite materno, devem ser tomadas precauções quando a travoprosta solução oftálmica for administrada à mulheres lactantes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:
Não foram descritas.

REAÇÕES ADVERSAS:
O evento adverso ocular mais comum que foi observado em estudos clínicos controlados com a travoprosta solução oftálmica foi hiperemia, relatada em 35 a 50 % dos pacientes. Aproximadamente 3% dos pacientes interromperam a terapia devido à hiperemia conjuntival.
Os eventos adversos oculares relatados com incidência de 5 a 10 % incluíram diminuição da acuidade visual, desconforto ocular, sensação de corpo estranho, dor e prurido.
Os eventos adversos oculares relatados com incidência de 1 a 4% incluíram visão anormal, blefarite, visão borrada, catarata, conjuntivite, olho seco, distúrbio ocular, "flare", alteração de cor da íris, ceratite, crosta na borda da pálpebra, fotofobia, hemorragia subconjuntival e lacrimejamento.
Os eventos adversos não oculares relatados com incidência de 1 a 5 % foram: lesão acidental, angina de peito, ansiedade, artrite, dor nas costas, bradicardia, bronquite, dor no peito, síndrome do resfriado, depressão, dispepsia, distúrbio gastrintestinal, dor de cabeça, hipercolesterolemia, hipertensão, hipotensão, infecção, dor, distúrbios da próstata, sinusite, incontinência urinária e infecção do trato urinário.

SUPERDOSE:
Em caso de superdose, lavar os olhos com água. Se o produto for acidentalmente ingerido o tratamento deve ser sintomático.

ARMAZENAGEM:
Manter à temperatura ambiente (15° C à 30° C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS: nº 1.0235.1004
Farm.Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio
CRF - SP nº 19.710

EMS S/A
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, km 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia – SP / CEP: 13.186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

"Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho"

SAC 0800-191914
www.ems.com.br

089323

travoprosta

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:
Solução oftálmica. Embalagem contendo 1 frasco plástico gotejador de 2,5 ou 5 ml.

USO ADULTO/ USO TÓPICO OCULAR

COMPOSIÇÃO:
Cada ml (36 gotas) da solução oftálmica estéril contém:
travoprosta.....0,040 mg
veículo* q.s.p.....1 ml

* óleo de rícino hidrogenado e etoxilado, trometamol, ácido bórico, manitol, edetato dissódico di-hidratado, hidróxido de sódio, cloreto de benzalcônio e água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

AÇÃO DO MEDICAMENTO:
A travoprosta solução oftálmica reduz a pressão intraocular aproximadamente 2 horas após a aplicação e o efeito máximo é atingido após 12 horas.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO:
A travoprosta solução oftálmica é indicada para redução da pressão intraocular em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, glaucoma de ângulo fechado em pacientes submetidos previamente a iridotomia e hipertensão ocular.

RISCOS DO MEDICAMENTO:
Contraindicações:
Você não deve usar este medicamento se tiver alergia conhecida à travoprosta, ao cloreto de benzalcônio ou a qualquer outro componente da formulação.

Advertências:
A travoprosta solução pode alterar gradualmente a coloração dos olhos. Esta alteração pode ser permanente. Há casos de escurecimento da pele envolta dos olhos com o uso de travoprosta solução. A travoprosta solução pode alterar gradualmente os cílios dos olhos tratados. As alterações incluem o aumento do comprimento, espessura, cor e/ou número de cílios.

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

Interações medicamentosas:
Não foram descritas.

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

Não existem estudos em crianças com este medicamento.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

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

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

MODO DE USO:
A travoprosta solução oftálmica é uma solução incolor, isenta de partículas e material estranho.
Pingue uma gota no(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia à noite. Não pingue mais que uma vez por dia, pois o uso com maior frequência pode diminuir o efeito de redução da pressão intraocular.
Você pode usar travoprosta solução oftálmica junto com outros medicamentos oftálmicos para diminuir a pressão intraocular. Se você estiver usando mais de um produto oftálmico, deve usá-los com intervalo mínimo de 5 minutos.

Para evitar a contaminação não toque o gotejador do frasco.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

BU- 2061 / LAETUS 217

REAÇÕES ADVERSAS:
As reações oculares desagradáveis mais comuns são:
Em 35 a 50 % dos pacientes: vermelhidão dos olhos.
Em 5 a 10 % dos pacientes: diminuição da nitidez visual, desconforto ocular, sensação de corpo estranho, dor e coceira.
Em 1 a 4% dos pacientes: visão anormal, inflamação das pálpebras, visão borrada, catarata, conjuntivite, olho seco, distúrbios oculares, alteração de cor da íris, inflamação da córnea, crosta na borda da pálpebra, sensibilidade à luz, hemorragia na parte branca do olho e lacrimejamento.
As reações não oculares desagradáveis mais comuns em 1 a 5 % dos pacientes são: lesão acidental, ansiedade, artrite (inflamação da articulação), dor nas costas, diminuição dos batimentos cardíacos, bronquite, dor no peito, sintomas de resfriado, depressão, problemas no estômago, dor de cabeça, aumento do colesterol, pressão alta, pressão baixa, infecção, dor, distúrbios da próstata, sinusite (inflamação nasal), descontrole na eliminação da urina e infecção urinária.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE:
Se você colocar uma grande quantidade de travoprosta solução oftálmica nos olhos de uma só vez, lave os olhos com água. Se você tomar o medicamento acidentalmente, procure orientação médica.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO:
Manter à temperatura ambiente (15° C à 30° C). Proteger da luz e manter em lugar seco.
O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento. Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:
A travoprosta 0,040 mg/ml é uma solução aquosa oftálmica, tamponada e estéril, com um pH em torno de 6,0 e osmolalidade de aproximadamente 290 mOsm/kg.

Mecanismo de ação: A travoprosta ácido livre é uma agonista seletiva para o receptor prostanoide FP. O mecanismo de ação exato ainda não é conhecido. Acredita-se que os agonistas para o receptor FP reduzem a pressão intraocular através do aumento do escoamento uveoescleral.

Absorção: A travoprosta 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 terços dos pacientes. Nos indivíduos com concentrações plasmáticas quantificáveis (N=38) a Cmax 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 travoprosta 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.

Metabolismo: A travoprosta (pró-droga de éster isopropil) é hidrolisada pelas esterases na córnea para o ácido livre biologicamente ativo. Sistemicamente, a travoprosta ácido livre é metabolizada para metabólitos inativos através da beta-oxidação da cadeia alfa do ácido carboxílico resultando nos análogos 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor por oxidação do grupo 15-hidroxil, bem como pela redução da dupla ligação 13,14.

Excreção: A eliminação da travoprosta 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 travoprosta 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 travoprosta foi excretada na urina dentro de 4 horas como travoprosta ácido livre.

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 travoprosta solução oftálmica 0,004%, uma vez por dia à noite, demonstraram reduções da pressão intraocular de 7 a 8 mmHg. 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.
Em um ensaio multicêntrico, aleatório e controlado, pacientes com pressão intraocular basal média de 24 a 26 mmHg, em tratamento com solução oftálmica de maleato de timolol 0,5%, duas vezes por dia, que foram tratados com travoprosta solução oftálmica 0,004%, em dose única diária adjuntivamente à solução oftálmica de maleato de timolol 0,5%, demonstraram reduções da PIO de 6 a 7 mmHg.

Em um estudo controlado de 3 meses, comparando travoprosta e a solução oftálmica de latanoprosta 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 travoprosta e 6,6 a 7,9 mmHg para solução oftálmica de latanoprosta. Uma resposta clínica relevante ao tratamento foi definida como uma PIO média £18 mmHg. Setenta e um porcento (71%) dos pacientes tratados com travoprosta 0,004% atingiram este alvo, comparado com 63% dos pacientes tratados com a solução oftálmica de latanoprosta 0,005%.

A travoprosta solução oftálmica foi estudada 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.
INDICAÇÕES:
A travoprosta solução oftálmica estéril está indicada 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.

CONTRAINDICAÇÕES:
Hipersensibilidade conhecida à travoprosta, cloreto de benzalcônio ou qualquer outro componente da formulação.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO:
Para evitar contaminação não tocar o gotejador. Manter à temperatura ambiente (15° C à 30° C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

POSOLOGIA:
A dose recomendada é uma gota no(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia à noite. A dose de travoprosta solução oftálmica não deve exceder uma vez por dia, visto que tem sido demonstrado que a aplicação com maior frequência pode diminuir o efeito de redução da pressão intraocular.
A redução da pressão intraocular se inicia aproximadamente 2 horas após a aplicação e o efeito máximo é atingido após 12 horas.
A travoprosta solução pode ser usado concomitantemente com outros medicamentos oftálmicos de uso tópico para diminuir a pressão intraocular. Se mais de um produto oftálmico tópico estiver sendo usado, os produtos devem ser administrados com intervalo de, no mínimo, 5 minutos.

ADVERTÊNCIAS:
Foi relatado que travoprosta causa alterações nos tecidos pigmentados. As alterações relatadas com maior frequência foram aumento na pigmentação da íris e tecido periorbital (pálpebra) e aumento na pigmentação e crescimento de cílios. Estas alterações podem ser permanentes.
A travoprosta pode alterar gradualmente a coloração dos olhos, aumentando a quantidade de pigmento castanho na íris através do aumento do número de melanossomas (grânulos de pigmento) nos melanócitos. Os efeitos a longo prazo nos melanócitos e as consequências de um dano potencial aos melanócitos e/ou depósito de grânulos de pigmento em outras áreas dos olhos não são atualmente conhecidos. A alteração da coloração da íris ocorre lentamente e pode não ser perceptível por meses ou anos.
Os pacientes devem estar cientes da possibilidade de alteração da cor da íris.
O escurecimento da pele palpebral tem sido relatado em associação ao uso de travoprosta solução oftálmica.
A travoprosta solução oftálmica pode alterar gradualmente os cílios dos olhos tratados. As alterações incluem o aumento do comprimento, espessura, pigmentação e/ou número de cílios.
Os pacientes tratados em apenas um dos olhos devem estar cientes da possibilidade de aumento da pigmentação castanha da íris, do tecido periorbitário e/ou palpebral e dos cílios, no olho tratado, ocorrendo assim heterocromia entre os olhos. Pode ocorrer disparidade entre os olhos no comprimento, espessura e/ou número de cílios.

PRECAUÇÕES:
Gerais: Casos de ceratite bacteriana têm sido associados com o uso de frascos dose-múltipla de produtos oftálmicos tópicos. Estes frascos foram inadvertidamente contaminados pelos pacientes, os quais, na maioria dos casos, tinham uma doença corneana intercorrente ou uma ruptura na superfície epitelial.
Os pacientes podem sofrer um aumento lento da pigmentação castanha da íris. Esta alteração pode não ser perceptível por meses ou anos, ocorrendo predominantemente em pacientes com íris de cores misturadas, tais como castanha azulada, castanha acinzentada, castanha amarelada, castanha esverdeada, mas também foi observada em pacientes de olhos castanhos. Acredita-se que a alteração de cor seja devida ao aumento do conteúdo de melanina dos melanócitos estromais da íris. O mecanismo de ação exato ainda não é conhecido. Tipicamente, a pigmentação castanha ao redor da pupila se espalha concentricamente em direção à periferia nos olhos afetados, porém a íris inteira ou partes dela podem tornar-se acastanhadas. Até que mais informações sobre o aumento da pigmentação castanha estejam disponíveis, os pacientes devem ser examinados regularmente e, dependendo da situação, o tratamento deve ser interrompido se o aumento da pigmentação ocorrer.
A travoprosta solução oftálmica deve ser usada com precaução em pacientes com história de inflamação intraocular (irite/uveíte) e não deve ser usado em paciente com inflamação intraocular ativa.
Edema macular, incluindo edema macular cistoide, tem sido relatado com análogos da prostaglandina F2a. Estes relatos ocorreram principalmente em pacientes afácicos, pseudofácicos com ruptura de cápsula posterior ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular. A travoprosta solução oftálmica deve ser usada com precaução nestes pacientes.
A travoprosta solução oftálmica não foi avaliada no glaucoma inflamatório ou neovascular.
A travoprosta solução oftálmica contém um conservante, cloreto de benzalcônio, que pode ser absorvido por lentes de contato. Os pacientes devem retirar as lentes de contato antes da instilação do produto e recolocá-las 15 minutos após a aplicação.

Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade: Estudos de carcinogenicidade de 2 anos em camundongos e ratos com doses subcutâneas de 10, 30 ou 100 mcg/kg/dia, não evidenciaram potencial carcinogênico. Entretanto, com doses de 100 mcg/kg/dia, ratos machos foram tratados somente por 82 semanas e a máxima dose tolerada não foi alcançada no estudo em camundongos. A maior dose (100 mcg/kg) corresponde a níveis de exposição acima de 400 vezes a exposição humana na máxima dose ocular humana recomendada (MDOHR) de 0,04 mcg/kg, com base nos níveis plasmáticos ativos da droga. A travoprosta não foi mutagênica no teste de Ames, nos testes de