

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Nexotrav 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 5 mg de timolol (na forma de maleato de timolol) e 40 microgramas de travoprost.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de solução contém 2 mg de hidróxi-estearato de macroglicérol 40 (ver secção 4.4).

Cada ml de solução contém 7,5 mg de propilenoglicol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, solução (colírio).

Solução aquosa límpida, incolor, praticamente livre de partículas.

pH: 5.5-7.5

Osmolalidade: 290 mOsm/kg  $\pm$  10% (261-319 mOsm/kg)

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Nexotrav é indicado em adultos para a redução da pressão intraocular (PIO) em doentes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular que apresentam resposta insuficiente a bloqueadores beta ou análogos das prostaglandinas tópicos (ver secção 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Uso em adultos, incluindo idosos

A dose é de uma gota de Nexotrav no saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s), uma vez por dia, de manhã ou à noite. A sua administração deverá ser feita à mesma hora todos os dias.

Se uma dose for esquecida, o tratamento deve continuar com a dose seguinte como planeado. A dose diária não deve exceder uma gota em cada olho afetado.

Populações especiais

Compromisso renal ou hepático

Não foram efetuados quaisquer estudos com timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução ou com timolol 5 mg/ml colírio, solução em doentes com compromisso renal ou hepático.

O travoprost foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado a grave e em doentes com compromisso renal moderado a grave (depuração da creatinina tão baixa como 14 ml/min). Não foi necessário qualquer ajuste na dosagem destes doentes.

É pouco provável que seja necessário o ajuste da dose de Nexotrav em doentes com compromisso da função renal ou hepática (ver secção 5.2.).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia do timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Uso oftálmico.

Nexotrav colírio, solução é uma solução estéril que não contém conservantes.

Os doentes devem ser instruídos a lavar as mãos antes da utilização e a evitar que a extremidade do recipiente entre em contacto com o olho ou zonas circundantes, uma vez que pode causar lesões no olho.

Os pacientes também devem ser informados de que as soluções oculares, se manuseadas incorretamente, podem ser contaminadas por bactérias comuns conhecidas por causar infeções oculares. A utilização de soluções contaminadas pode resultar em danos graves no olho e subsequente perda de visão.

Para evitar a contaminação do conta-gotas ou da solução, devem ser tomadas as devidas precauções para que a extremidade do conta-gotas não toque nas pálpebras, zonas circundantes ou outras superfícies.

Se for utilizada a oclusão nasolacrimal ou as pálpebras fechadas por 2 minutos, a absorção sistémica é reduzida. Isto pode resultar numa diminuição dos efeitos indesejáveis sistémicos e num aumento da atividade local (ver secção 4.4).

Se estiver a ser utilizado mais do que um medicamento oftálmico de aplicação tópica, estes devem ser aplicados com um intervalo mínimo de 5 minutos (ver secção 4.5).

Em caso de substituição de outro medicamento antiglaucomatoso oftálmico pelo Nexotrav, deve suspender-se o tratamento com o outro medicamento e iniciar Nexotrav no dia seguinte.

Os doentes devem ser informados de que devem retirar as lentes de contacto antes da aplicação do Nexotrav e aguardar 15 minutos após a instilação, antes de voltarem a colocar as lentes (ver secção 4.4).

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade a outros bloqueadores beta.

- Doença reativa das vias respiratórias incluindo bronquite asmática, ou antecedentes de bronquite asmática, doença pulmonar obstrutiva crônica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome do nódulo sinusal, incluindo bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro grau não controlado com pacemaker. Insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogênico.
- Rinite alérgica grave e distrofia da córnea.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Efeitos sistêmicos

Como outros fármacos oftálmicos de aplicação tópica, o timolol e o travoprost são absorvidos por via sistêmica. Devido ao componente beta-adrenérgico timolol, podem ocorrer o mesmo tipo de reações adversas cardiovasculares, pulmonares e outras que se verificam com a administração sistêmica de medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos. A incidência de Reações Adversas Medicamentosas sistêmicas após a administração tópica oftálmica é inferior à que se verifica para a administração sistêmica. Para informação sobre como reduzir a absorção sistêmica, ver secção 4.2.

##### Cardiopatias

Em doentes com doenças cardiovasculares (ex: doença cardíaca coronária, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) e hipotensão, a terapêutica com bloqueadores beta deve ser criteriosamente avaliada e deve ser considerada a terapêutica com outras substâncias. Doentes com doenças cardiovasculares devem ser monitorizados relativamente a sinais de deterioração dessas doenças e a reações adversas.

Devido ao seu efeito negativo no tempo de condução, os bloqueadores beta apenas devem ser administrados a doentes com bloqueio cardíaco de primeiro grau com precaução.

##### Vasculopatias

Doentes com perturbações/doenças circulatórias periféricas graves (p. ex. formas graves de doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com precaução.

##### Doenças respiratórias

Foram notificadas reações respiratórias, incluindo morte por broncospasmo em doentes com asma, após a administração de alguns bloqueadores beta oftálmicos.

Nexotrav deve ser utilizado com precaução em doentes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ligeira/moderada e apenas se o potencial benefício superar o potencial risco.

##### Hipoglicémia/diabetes

Os bloqueadores beta devem ser administrados com precaução em doentes com hipoglicemia espontânea ou em doentes com diabetes lábil, uma vez que os bloqueadores beta podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

##### Fraqueza muscular

Os bloqueadores beta-adrenérgicos têm sido reportados como potenciadores de fraqueza muscular, consistente com sintomas de miastenias (p. ex. diplopia, ptose e fraqueza generalizada).

#### Afeções oculares

Os bloqueadores beta oftálmicos podem causar secura ocular. Doentes com doenças da córnea devem ser tratados com precaução.

#### Descolamento da coróide

Foi reportado o descolamento de coróide com a administração de terapêutica de supressão aquosa (p. ex. timolol, acetazolamida) após procedimentos de filtração.

#### Outros agentes bloqueadores beta

O efeito sobre a pressão intraocular ou os efeitos sistémicos conhecidos dos bloqueadores beta podem ser potenciados quando o timolol é administrado a doentes já tratados com um medicamento bloqueador beta sistémico. A resposta destes doentes deve ser cuidadosamente monitorizada. Não se recomenda a utilização de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos (ver secção 4.5).

#### Anestesia cirúrgica

As preparações oftalmológicas contendo bloqueadores beta podem bloquear os efeitos agonistas beta sistémicos, por exemplo da adrenalina. O anestesista deve ser informado quando o doente estiver a ser tratado com timolol.

#### Hipertiroidismo

Os bloqueadores beta podem mascarar os sinais de hipertiroidismo.

#### Contacto com a pele

As prostaglandinas e os análogos das prostaglandinas são substâncias biologicamente ativas que podem ser absorvidas através da pele. Mulheres grávidas ou a tentar engravidar devem tomar precauções apropriadas para evitar o contacto direto com o conteúdo do frasco. Na eventualidade de entrarem em contacto com uma porção substancial do conteúdo do frasco, a área exposta deve ser completamente limpa de imediato.

#### Reações anafiláticas

Durante o tratamento com bloqueadores beta, os doentes com história de atopia ou história de reação anafilática grave a diversos alérgenos podem ser mais reativos à exposição repetida a esses alérgenos e não responder às doses habituais de adrenalina utilizadas no tratamento de reações anafiláticas.

#### Tratamento concomitante

O timolol pode interagir com outros medicamentos (ver secção 4.5). Não se recomenda o uso concomitante de duas prostaglandinas de aplicação local.

#### Efeitos oculares

O travoprost poderá alterar gradualmente a cor do olho ao aumentar o número de melanossomas (grânulos do pigmento) nos melanócitos. Antes de o tratamento ser iniciado, os doentes devem ser informados sobre a possibilidade de ocorrer uma alteração definitiva da cor do olho. Um tratamento unilateral poderá resultar numa heterocromia permanente. Os efeitos a longo prazo nos melanócitos e quaisquer consequências daí resultantes são, neste momento, desconhecidos. A alteração da pigmentação da íris ocorre lentamente e pode não ser perceptível durante meses ou anos. A alteração da cor do olho tem sido observada sobretudo em doentes com íris de cores mistas, tais como castanho-azulado, castanho-acinzentado, castanho-

amarelado e castanho-esverdeado, embora também tenha sido detetada em doentes com olhos castanhos. Por norma, a pigmentação castanha em volta da pupila espalha-se de forma concêntrica em direção à periferia nos olhos afetados, mas toda a íris ou parte dela pode tornar-se mais acastanhada. Após a interrupção do tratamento, não foi observado qualquer aumento da pigmentação castanha da íris.

Em ensaios clínicos controlados, foi descrito um escurecimento periorbital e/ou da pele da pálpebra associado à utilização de travoprost.

Alterações na zona periorbital e nas pálpebras, incluindo aprofundamento dos sulcos das pálpebras, têm sido observadas com análogos das prostaglandinas.

O travoprost poderá alterar gradualmente as pestanas do(s) olho(s) em tratamento. Estas alterações foram observadas em cerca de metade dos doentes dos ensaios clínicos, e incluem o aumento do comprimento, espessura, pigmentação e/ou número de pestanas. O mecanismo de alteração das pestanas e as suas consequências a longo prazo são, de momento, desconhecidos.

Nos estudos efetuados em macacos, comprovou-se que o travoprost provoca um ligeiro alargamento da fissura palpebral. No entanto, este efeito não foi observado no decorrer dos estudos clínicos, pelo que se considera que esteja associado à espécie em causa.

Não existe experiência sobre a utilização timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução, em situações de inflamação ocular, glaucoma neovascular, de ângulo fechado, de ângulo estreito ou congénito e há apenas uma experiência limitada na doença ocular tiroideia, no glaucoma de ângulo aberto de doentes pseudofáquicos e no glaucoma pigmentar ou pseudoexfoliativo.

Foi reportado edema macular durante o tratamento com análogos das prostaglandinas F2 $\alpha$ . Recomenda-se precaução na utilização do Nexotrav em doentes afáquicos, doentes pseudofáquicos com rutura da cápsula posterior ou lente da câmara anterior ou em doentes com fatores de risco conhecidos para edema macular cistoide.

Em doentes com fatores de risco conhecidos para irite/uveíte e em doentes com inflamação intraocular ativa, o Nexotrav pode ser utilizado com precaução.

#### Excipientes

Nexotrav contém hidróxi-estearato de macroglicol 40, que pode causar reações na pele.

Nexotrav contém propilenoglicol, que pode causar irritação cutânea.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos específicos de interação com o travoprost ou com o timolol.

Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando são administradas soluções contendo bloqueadores beta concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio, agentes bloqueadores

beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos ou guanetidina, administrados por via oral.

A reação hipertensiva após a suspensão súbita da clonidina pode ser potenciada quando se administram bloqueadores beta.

Foi registado um bloqueio beta sistémico potenciado (ex., frequência cardíaca diminuída, depressão) durante o tratamento combinado com inibidores CYP2D6 (ex., quinidina, fluoxetina, paroxetina) e timolol.

Foi ocasionalmente reportada midríase resultante do uso concomitante de bloqueadores beta oftálmicos e adrenalina (epinefrina).

Os bloqueadores beta podem aumentar o efeito hipoglicemiante dos medicamentos antidiabéticos.

Os bloqueadores beta podem camuflar os sinais e sintomas da hipoglicemia (ver secção 4.4).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

Nexotrav não deve ser utilizado por mulheres que possam engravidar, a não ser que sejam tomadas as medidas contraceptivas adequadas (ver secção 5.3).

Gravidez

O travoprost tem efeitos farmacológicos nefastos na gravidez e/ou no feto/recém-nascido.

A quantidade de dados sobre a utilização de timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução, ou dos seus componentes individuais em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. O timolol não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se for estritamente necessário.

Os estudos epidemiológicos não revelaram efeitos de malformação, mas demonstraram um risco de atraso no crescimento intrauterino quando se administram bloqueadores beta por via oral. Adicionalmente, observaram-se sinais e sintomas de bloqueio beta (por ex.: bradicardia, hipotensão, dificuldade respiratória e hipoglicemia) em recém-nascidos quando se administraram bloqueadores beta até ao parto. Se Nexotrav for administrado até ao parto, o recém-nascido deve ser rigorosamente monitorizado durante os primeiros dias de vida.

Nexotrav não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. Para informação sobre como reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.

Amamentação

Desconhece-se se o travoprost em colírio é excretado no leite materno humano. Estudos em animais revelaram a existência de excreção de travoprost e metabolitos no leite materno. O timolol é excretado no leite materno e tem o potencial para causar reações adversas graves na criança lactente. No entanto, com a dose terapêutica de timolol presente no colírio não é provável que esteja presente no leite materno timolol em quantidade suficiente para provocar sintomas clínicos de bloqueio beta no lactente. Para informação sobre como reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.

Não se recomenda a utilização do Nexotrav em mulheres a amamentar.

#### Fertilidade

Não existe informação sobre o efeito de timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução, sobre a fertilidade humana. Estudos em animais demonstraram não haver efeitos do travoprost sobre a fertilidade com doses até 75 vezes a dose máxima recomendada para uso oftálmico em humanos, enquanto que não foi observado nenhum efeito relevante do timolol a este nível de dose.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Nexotrav sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Tal como acontece com qualquer colírio, pode ocorrer uma turvação transitória da visão, assim como outras perturbações visuais. Caso se verifique uma turvação da visão no momento da instilação, o doente deve aguardar que a visão normalize antes de conduzir ou utilizar máquinas. Nexotrav também pode causar alucinações, tonturas, nervosismo e/ou fadiga (ver secção 4.8), o que pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir e não utilizar máquinas se estes sintomas ocorrerem.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos que envolveram 2.170 doentes tratados com timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução, a reação adversa com maior frequência registada, associada ao tratamento, foi a hiperemia ocular (12,0%).

##### Resumo em forma de tabela das reações adversas

As reações adversas listadas na tabela abaixo foram observadas nos estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização. Estão agrupadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
Perturbações do foro psiquiátrico	Raros	Nervosismo
	Desconhecido	Alucinações*, depressão
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	Tonturas, cefaleia
	Desconhecido	Acidente vascular cerebral, síncope, parestesia

Afeções oculares	Muito frequentes	Hiperemia ocular
	Frequentes	Queratite punctata, dor ocular, distúrbios visuais, turvação da visão, secura ocular, prurido ocular, desconforto ocular, irritação ocular
	Pouco frequentes	Queratite, irite, conjuntivite, inflamação da câmara anterior, blefarite, fotofobia, acuidade visual reduzida, astenopia, inchaço dos olhos, aumento do lacrimejo, eritema das pálpebras, crescimento das pestanas, alergia ocular, edema conjuntival, edema das pálpebras
	Raros	Erosão da córnea, meibomianite, hemorragia conjuntival, crostas nas margens das pálpebras, triquíase, distiquíase
	Desconhecido	Edema macular, ptose da pálpebra, sulco da pálpebra aprofundado, hiperpigmentação da íris, doenças da córnea
Cardiopatias	Pouco frequentes	Bradycardia
	Raros	Arritmia, frequência cardíaca irregular
	Desconhecido	Insuficiência cardíaca, taquicardia, dores no peito, palpitações
Vasculopatias	Pouco frequentes	Hipertensão, hipotensão
	Desconhecido	Edema periférico
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Dispneia, corrimento pós-nasal
	Raros	Disfonia, broncospasmo, tosse, irritação da garganta, dor orofaríngea, desconforto nasal
	Desconhecido	Asma
Doenças gastrointestinais	Desconhecido	Disgeusia
Afeções hepatobiliares	Raros	Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Dermatite de contacto, hipertricose, hiperpigmentação cutânea (periocular)



	Raros	Urticária, descoloração da pele, alopecia
	Desconhecido	Erupções cutâneas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Raros	Dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias	Raros	Cromatúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Raros	Sede, fadiga

\* reações adversas observadas com timolol.

As reações adversas seguintes foram descritas com uma das substâncias ativas e podem potencialmente ocorrer com Nexotrav:

#### Timolol

Tal como outros medicamentos de aplicação tópica oftálmica, o timolol é absorvido para a circulação sistémica. Isto pode causar a ocorrência de efeitos indesejáveis semelhantes aos observados com os agentes bloqueadores beta sistémicos. Outras reações adversas listadas incluem reações observadas com a classe de bloqueadores beta oftálmicos. A incidência de RAMs sistémicas após administração tópica oftálmica é inferior à da administração sistémica. Para informação sobre como reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.

Classe de sistema de órgãos	Termo preferencial MedDRA
Doenças do sistema imunitário	Reações alérgicas sistémicas, incluindo angioedema, urticária, erupção cutânea localizada e generalizada, prurido, anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia, pesadelos, perda de memória, alucinações
Doenças do sistema nervoso	Isquemia cerebral, aumento dos sinais e sintomas de miastenia grave
Afeções oculares	Sinais e sintomas de irritação ocular (p. ex.: sensação de queimadura, picadas, prurido, lacrimejo e vermelhidão), descolamento da coróide após procedimentos de filtração (ver secção 4.4.), diminuição da sensibilidade da córnea, diplopia
Cardiopatias	Edema, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio auriculoventricular, paragem cardíaca

Vasculopatias	Fenómeno de Raynaud, mãos e pés frios
Doenças gastrointestinais	Náuseas, dispepsia, diarreia, boca seca, dor abdominal, vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea do tipo psoríase ou exacerbação da psoríase
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção sexual, diminuição da libido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia

### Travoprost

Classe de sistema de órgãos	Termo preferencial MedDRA
Doenças do sistema imunitário	Alergias sazonais
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade, insónia
Afeções oculares	Uveíte, folículos conjuntivais, corrimento ocular, edema periorbital, prurido das pálpebras, ectrópio, cataratas, iridociclite, herpes simples oftálmico, inflamação dos olhos, fotopsia, eczema palpebral, visão em halo, hipoestesia ocular, pigmentação da câmara anterior, midríase, hiperpigmentação das pestanas, espessamento das pestanas, defeito do campo visual
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigens, acufenos
Vasculopatias	Tensão arterial diastólica diminuída, tensão arterial sistólica aumentada
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Asma agravada, rinite alérgica, epistaxe, perturbação respiratória, congestão nasal, secreção nasal
Doenças gastrointestinais	Úlcera péptica reativada, afeção gastrointestinal, diarreia, obstipação, boca seca, dor abdominal, náuseas, vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exfoliação cutânea, textura capilar anormal, dermatite alérgica, alterações da cor dos pelos, madarose, prurido, anomalia do crescimento dos pelos, eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética, artralgia
Doenças renais e urinárias	Disúria, incontinência urinária

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia
Exames complementares de diagnóstico	Aumento do antígeno específico da próstata

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

É pouco provável a ocorrência de uma sobredosagem por aplicação tópica de Nexotrav ou que esta seja associada com toxicidade.

Em caso de ingestão acidental, os sintomas de sobredosagem dos bloqueadores beta sistémicos podem incluir bradicardia, hipotensão, broncospasmo e insuficiência cardíaca.

Em caso de sobredosagem com o Nexotrav, o tratamento deve ser sintomático e de suporte. O timolol não é facilmente dialisável.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados em afeções oculares.  
Medicamentos usados no tratamento do glaucoma, código ATC: S01ED51

#### Mecanismo de ação

O Nexotrav contém duas substâncias ativas: maleato de timolol e travoprost. Estes dois componentes reduzem a pressão intraocular através de mecanismos de ação complementares e o seu efeito combinado resulta numa maior redução da PIO, quando comparada com a ação de cada composto individualmente.

O timolol é um bloqueador beta-adrenérgico não seletivo, que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca, depressora direta do miocárdio ou estabilizadora da membrana. Os estudos tonográficos e fluorofotométricos no humano sugerem que a sua ação predominante pode estar relacionada com uma

reduzida formação de humor aquoso e com um ligeiro aumento da facilidade de drenagem.

O travoprost, um análogo da prostaglandina F<sub>2α</sub>, é um agonista total altamente seletivo, tem uma grande afinidade com o recetor da prostaglandina FP e reduz a pressão intraocular através do aumento da drenagem do humor aquoso por via trabecular e uveoscleral. A redução da PIO no humano inicia-se aproximadamente duas horas após a administração, sendo o efeito máximo atingido após 12 horas. A redução significativa da pressão intraocular pode ser mantida por períodos superiores a 24 horas com apenas uma dose.

#### Farmacologia secundária

Em estudos realizados em coelhos, o travoprost aumentou significativamente o fluxo sanguíneo do nervo ótico na cabeça, após 7 dias de aplicação tópica ocular (1,4 microgramas, uma vez por dia).

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### Efeitos clínicos

Num estudo clínico controlado de 12 meses em doentes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e uma pressão intraocular média basal de 25 a 27 mmHg, a redução média da PIO com o timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução, administrado uma vez por dia pela manhã, foi de 8 a 10 mmHg. A não inferioridade do timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução, na redução média da PIO, quando comparado com o latanoprost 50 microgramas/ml + timolol 5 mg/ml, foi comprovada a cada momento em todas as visitas.

Num estudo clínico controlado de 3 meses em doentes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e uma pressão intraocular média basal de 27 a 30 mmHg, o efeito do timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução, administrado uma vez por dia pela manhã, na redução média da PIO, foi de 9 a 12 mmHg, sendo 2 a 3 mmHg superior ao timolol 5 mg/ml administrado duas vezes por dia e 2 mmHg superior ao travoprost 40 microgramas/ml administrado uma vez por dia à noite. Em comparação com o travoprost, foi observada uma redução estatisticamente superior na média da PIO matinal (08h00, 24 horas após a última dose de timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução) em todas as visitas, ao longo do estudo.

Em dois estudos clínicos controlados de 3 meses, em doentes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressão intraocular média basal de 23 a 26 mmHg, o efeito do timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução, administrado uma vez por dia pela manhã, na redução média da PIO, foi de 7 a 9 mmHg. As reduções médias da PIO não foram inferiores, embora numericamente mais baixas às alcançadas através da terapia concomitante com timolol 5 mg/ml administrado uma vez por dia pela manhã e travoprost 40 microgramas/ml administrado uma vez por dia à noite.

Num estudo clínico controlado de 6 semanas, em doentes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e uma pressão intraocular média basal de 24 a 26 mmHg, o efeito do timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução (com polyquaternium-1 como conservante), administrado uma vez por dia pela manhã, na redução média da PIO, foi de 8 mmHg, sendo equivalente ao registado com o timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução (com cloreto de benzalcónio como conservante).

Os critérios de inclusão foram comuns entre os estudos, exceto no critério de PIO de entrada e resposta a tratamento prévio da PIO. O desenvolvimento clínico do timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução, incluiu tanto doentes novos como em tratamento. A resposta insuficiente a monoterapia não foi critério de inclusão.

Os dados existentes sugerem que a administração noturna pode ter algumas vantagens no que diz respeito à redução da PIO média. Aquando da recomendação da administração matinal vs. administração noturna, deverá considerar-se a conveniência do doente e a sua adesão à terapêutica.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O timolol e o travoprost são absorvidos através da córnea. O travoprost é um pró-fármaco que sofre uma rápida hidrólise dos ésteres na córnea convertendo-se no ácido livre ativo. Após a administração do timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução uma vez por dia em indivíduos saudáveis (N=22), durante cinco dias, o ácido livre do travoprost não foi quantificável nas amostras de plasma da maioria dos indivíduos (94,4%) nem, em geral, detetado uma hora após administração. Quando mensuráveis ( $\geq 0,01$  ng/ml, o limite de quantificação do doseamento), as concentrações variaram entre 0,01 e 0,03 ng/ml. A C<sub>max</sub> média no estado estacionário do timolol foi de 1,34 ng/ml e o T<sub>max</sub> foi de aproximadamente 0,69 horas após a administração diária do timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução.

### Distribuição

Nos animais, o timolol pode ser medido no humor aquoso humano após administração ocular de timolol e no plasma até 12 horas após a administração ocular de timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução. O ácido livre do travoprost pode ser medido no humor aquoso durante as primeiras horas, mas, no plasma humano, esta medição só é possível durante a primeira hora após a administração ocular do timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução.

### Biotransformação

O timolol é metabolizado por duas vias. Uma via dá lugar a uma cadeia lateral de etanolamina no anel tiadiazol e a outra a uma cadeia lateral etanólica no azoto morfolino e uma segunda cadeia lateral semelhante com um grupo carbonilo adjacente ao azoto. A semivida plasmática do timolol é de 4 horas após administração ocular do timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução.

O metabolismo é a maior fonte de eliminação do travoprost e do ácido livre ativo. As vias metabólicas sistémicas são idênticas às da prostaglandina F<sub>2 $\alpha$</sub>  endógena, que são caracterizadas por uma redução da dupla ligação 13-14, oxidação do 15-hidroxil e clivagens  $\beta$ -oxidativas da cadeia lateral superior.

### Eliminação

O timolol e os seus metabolitos são principalmente excretados pelos rins. Cerca de 20% de uma dose de timolol é excretada inalterada na urina e o restante é excretado na urina em forma de metabolitos. O ácido livre do travoprost e os seus metabolitos são maioritariamente excretados pelos rins. Menos de 2% de uma dose ocular de travoprost foi recuperada na urina na forma de ácido livre.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em macacos, a administração timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução, duas vezes por dia, revelou a indução de um alargamento da fenda palpebral e um aumento da pigmentação da íris semelhante ao observado com a administração ocular de prostanóides.

Em culturas de células de córnea humana e após aplicação tópica ocular em coelhos, o timolol + travoprost 5 mg/ml + 0,04 mg/ml colírio, solução com polyquaternium-1 como conservante, induziu uma toxicidade mínima da superfície ocular, comparativamente ao colírio com cloreto de benzalcónio como conservante.

#### Timolol

Os dados não clínicos com Timolol não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou potencial carcinogénico. Os estudos de toxicidade reprodutiva com timolol revelaram uma ossificação fetal retardada nas ratazanas, sem efeitos adversos no desenvolvimento pós-natal (7000 vezes a dose clínica) e reabsorções fetais aumentadas nos coelhos (14 000 vezes a dose clínica).

#### Travoprost

A administração ocular tópica de travoprost a macacos em concentrações até 0,012% no olho direito, duas vezes por dia, durante um ano, não revelou qualquer toxicidade sistémica.

Foram realizados estudos da toxicidade reprodutiva em ratazanas, ratos e coelhos utilizando a administração sistémica de travoprost. Os resultados estão relacionados com a atividade agonista do recetor FP no útero, observando-se uma mortalidade embrionária precoce, perda após implantação e toxicidade do feto. Em ratazanas grávidas, a administração sistémica de travoprost em doses 200 vezes superiores às doses clínicas durante o período de organogénese resultou no aumento da incidência de malformações. Foram medidos baixos níveis de radioatividade no líquido amniótico e nas células fetais de ratazanas grávidas nas quais foi administrado o 3H-travoprost. Os estudos de desenvolvimento e reprodução demonstraram um efeito significativo na perda do feto, com uma taxa elevada observada nas ratazanas e nos ratos (180 pg/ml e 30 pg/ml no plasma, respetivamente) expostos a doses 1,2 a 6 vezes superiores às doses clínicas (até 25 pg/ml).

Os dados para avaliar um potencial efeito no ambiente são limitados.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Hidroxi-estearato de macrogolglicerol 40  
Cloreto de sódio  
Propilenoglicol (E1520)  
Ácido bórico  
Manitol (E421)  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água purificada

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

Nexotrav colírio, solução, deve ser utilizado no prazo de 28 dias após a primeira abertura do frasco multidose.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Numa embalagem de cartão, está incluído um frasco multidose (PP) branco de 5 ml com bomba (PP, HDPE, LDPE), cilindro de pressão e tampa (HDPE), contendo 2,5 ml da solução oftálmica.

O produto está disponível nas seguintes apresentações:  
Embalagens com 1, 2 ou 3 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou produto de desperdício deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

DAVI II - Farmacêutica, S.A.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo  
2730-055 Barcarena  
Portugal

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5859632 no INFARMED, I.P – 1 x 2,5 ml, Frasco PP  
Registo nº 5859640 no INFARMED, I.P – 2 x 2,5 ml, Frasco PP  
Registo nº 5870944 no INFARMED, I.P – 3 x 2,5 ml, Frasco PP

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM  
23-01-2024  
INFARMED

Data da primeira autorização: 28 de junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO