

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Visotan 0,03 mg/ml colírio, solução

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 30 microgramas de travoprost.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada ml de solução contém 7,5 mg de propilenoglicol e 2 mg de hidroxistearato de macroglicerilo 40 (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, solução.

Solução aquosa transparente, incolor.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Diminuição da pressão intraocular elevada em doentes com hipertensão ocular ou glaucoma de ângulo aberto (ver secção 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

Utilização em adultos, incluindo população idosa

A dose é uma gota de Visotan no saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia. Obtém-se um efeito ótimo quando a administração é efetuada à noite.

Recomenda-se oclusão naso-lacrimonal ou encerramento suave das pálpebras após a administração. Isto pode reduzir a absorção sistémica dos medicamentos administrados por via ocular e resultar numa diminuição das reações adversas sistémicas.

No caso de estar a ser utilizada mais de uma medicação tópica oftálmica, os medicamentos devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, 5 minutos (ver secção 4.5).

Se for omitida uma administração, o tratamento deve continuar com a dose seguinte como planeado. A dose não deve exceder uma gota, no(s) olho(s) afetado(s), uma vez ao dia.

Em caso de substituição de outro medicamento antiglaucomatoso oftálmico pelo Visotan, o outro medicamento deve ser descontinuado e o Visotan iniciado no dia seguinte.

#### Compromisso hepático ou renal

Travoprost 30 µg/ml não foi estudado em doentes com insuficiência hepática e renal. No entanto, Travoprost 40 µg/ml foi estudado em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave e em doentes com compromisso renal ligeiro a grave (depuração da creatinina tão baixa quanto 14 ml/min). Não é necessário qualquer ajuste da dose nestes doentes (ver secção 5.2).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de travoprost em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Para uso oftálmico.

Para doentes que utilizam lentes de contacto, consulte a secção 4.4.

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

Imediatamente antes de iniciar a utilização, o doente deve retirar o invólucro protetor. Após a remoção do invólucro protetor, a solução está pronta a utilizar. Para prevenir a contaminação da extremidade do aplicador e da solução, deverá evitar-se o contacto com as pálpebras, áreas circundantes ou outras superfícies.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes indicados na secção 6.1.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Alteração da cor dos olhos

Visotan pode alterar gradualmente a cor dos olhos através do aumento do número de melanossomas (grânulos de pigmento) nos melanócitos. Antes do tratamento ser instituído, os doentes devem ser informados acerca da possibilidade de uma alteração permanente na cor dos olhos. O tratamento unilateral pode resultar numa heterocromia

permanente. São atualmente desconhecidos os efeitos a longo prazo a nível dos melanócitos, assim como qualquer consequência que daí possa resultar. A alteração na cor da íris ocorre lentamente e pode não ser notada durante meses ou anos. A alteração na cor do olho foi predominantemente observada em doentes com íris de cor mista, i.e., azul-castanha, cinzenta-castanha, amarela-castanha e verde-castanha; contudo, tem sido também observada em doentes com olhos castanhos. Tipicamente, a pigmentação castanha em redor da pupila alastra-se concentricamente em direção à periferia nos olhos afetados, embora a íris, na totalidade ou em parte, possa tornar-se mais acastanhada. A pigmentação castanha da íris não progride após a interrupção da terapêutica.

#### Alterações nas pálpebras e na zona peri-orbitária

Em estudos clínicos controlados, foram referidos casos de escurecimento da pele na zona peri-orbitária e/ou nas pálpebras, associados à utilização de Visotan, em 0,2% dos doentes. Alterações nas pálpebras e na zona peri-orbitária incluindo o encovamento dos sulcos palpebrais também foram observados com os análogos de prostaglandinas.

Travoprost pode gradualmente provocar alterações nos cílios no(s) olho(s) tratado(s); estas alterações foram observadas em aproximadamente metade dos doentes envolvidos nos estudos clínicos e incluem: aumento do comprimento, da espessura, da pigmentação e/ou do número de cílios. O mecanismo de alterações dos cílios e as suas consequências a longo prazo são atualmente desconhecidas.

Não existe experiência com travoprost em situações de inflamação ocular, nem no glaucoma neovascular, de ângulo fechado, de ângulo estreito ou congénito, existindo apenas uma experiência limitada na doença ocular tiróideia, no glaucoma de ângulo aberto de doentes pseudofáquicos e nos glaucomas pigmentar ou pseudoexfoliativo.

#### Doentes Afáquicos

Recomenda-se precaução ao utilizar travoprost em doentes afáquicos, pseudofáquicos com cápsula posterior não íntegra ou com lentes de câmara anterior, ou em doentes com fatores de risco conhecidos de edema macular cistoide.

#### Irite/Uveíte

Em doentes com pré-disposição conhecida para fatores de risco para irite/uveíte, o travoprost deve ser utilizado com precaução.

#### Contacto com a pele

Deve ser evitado o contacto da pele com o travoprost, uma vez que foi demonstrada a absorção transdérmica do travoprost em coelhos.

As prostaglandinas e os análogos das prostaglandinas são materiais biologicamente ativos que podem ser absorvidos através da pele. As mulheres grávidas ou que planeiam engravidar devem tomar as devidas precauções para evitar uma exposição direta ao conteúdo do frasco. Na improbabilidade de contactar com uma porção substancial do conteúdo do frasco, a área exposta deve ser limpa imediata e meticolosamente.

#### Lentes de contacto

Os doentes devem ser instruídos a retirar as lentes de contacto antes da aplicação de Visotan e a aguardar 15 minutos após a administração da dose antes da reinserção.

#### Excipientes

Visotan contém hidroxistearato de macrogolíglicerol 40 que pode causar reações cutâneas. Visotan contém propilenoglicol que pode causar irritação cutânea.

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

Não foram realizados estudos de interação.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

Travoprost não deve ser utilizado em mulheres que possam engravidar, exceto se estiver instituída contraceção adequada (ver secção 5.3).

##### Gravidez

Travoprost tem efeitos farmacológicos nefastos durante a gravidez e/ou sobre o feto/recém-nascido. Travoprost não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se for claramente necessário.

##### Amamentação

Desconhece-se se o travoprost do colírio é excretado pelo leite materno. Os estudos realizados em animais revelaram que o travoprost e os seus metabolitos são excretados pelo leite materno. Não se recomenda a utilização de travoprost durante o aleitamento.

##### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos de travoprost na fertilidade humana. Estudos em animais não revelaram efeitos do travoprost na fertilidade em doses 250 vezes superiores à dose ocular máxima recomendada para uso humano.

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

Os efeitos de Visotan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis, no entanto tal como acontece com qualquer colírio, uma turvação transitória da visão assim como outras perturbações visuais podem afetar a capacidade de condução ou de utilização de máquinas. Caso se verifique uma turvação da visão no momento da administração, o doente deve esperar que a visão normalize antes de conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

## Resumo do perfil de segurança

Num ensaio clínico com a duração de 3 meses (N = 442) envolvendo o travoprost 30 µg/ml como monoterapia, a reação adversa mais frequente observada foi a hiperémia do olho (ocular ou conjuntiva) relatada em aproximadamente 12% dos doentes.

## Lista em forma de tabela das reações adversas

As reações adversas mencionadas em seguida, considerados como relacionadas com o tratamento com travoprost 30 µg/ml em monoterapia, foram classificados de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $> 1/100$  a  $1/1000$  a  $\leq 1/100$ ), raros ( $> 1/10000$  a  $\leq 1000$ ) ou muito raros ( $\leq 1/10000$ ). Dentro de cada grupo de frequência da Tabela 1, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 - Travoprost 0,03 mg/ml colírio, solução

Sistema de classificação de órgãos	Frequência	Reações Adversas
Afeções oculares	Muito frequentes	hiperémia ocular
	Frequentes	olho seco, prurido ocular, desconforto ocular
	Pouco frequentes	queratite punctata, inflamação da câmara anterior, blefarite, dor ocular, fotofobia, acuidade visual reduzida, visão turva, conjuntivite, edema das pálpebras, crostas nas pálpebras, descarga ocular, olheiras, crescimento das pestanas, espessamento das pestanas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	prurido, erupção cutânea

As reações adversas mencionadas em baixo, consideradas como relacionadas com o tratamento com travoprost 40 µg/ml colírio, solução (com conservante poliquad ou BAK) foram classificados de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $> 1/100$  a  $1/1000$  a  $\leq 1/100$ ), raros ( $> 1/10000$  a  $\leq 1000$ ) ou muito raros ( $\leq 1/10000$ ) e desconhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada agrupamento de frequências na Tabela 2, as reações adversas apresentam-se em ordem decrescente de gravidade. Dentro de cada grupo de frequência da Tabela 2, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 - Travoprost 0,04 mg/ml colírio, solução

Sistema de classificação de órgãos	Frequência	Reações Adversas
------------------------------------	------------	------------------

Infeções e infestações	Raras	herpes simplex, queratite herpética
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	hipersensibilidade, alergia sazonal
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	cefaleia,
	Raras	disgeusia, tonturas, perturbação do campo visual
Afeções oculares	Muito frequentes	hiperemia ocular, hiperpigmentação da íris
	Frequentes	queratite punctata, inflamação da câmara anterior, dor ocular, fotofobia, descarga ocular, desconforto ocular, acuidade visual reduzida, visão turva, olho seco, prurido ocular, aumento da produção de lágrimas, eritema das pálpebras, edema das pálpebras, crescimento das pestanas, alteração da coloração das pestanas
	Pouco frequentes	erosão da córnea, uveíte, queratite, inflamação ocular, fotopsia, blefarite, edema conjuntival, visão com halo, conjuntivite, folículos conjuntivais, hipoestesia ocular, meibomianite, ectrópio, pigmentação da câmara anterior, midríase, catarata, descamação das margens palpebrais, astenopia
	Desconhecido	edema macular, olhos encovados
Afeções do ouvido e do labirinto	Desconhecido	vertigens e zumbidos
Cardiopatias	Pouco frequentes	frequência cardíaca irregular, palpitações, frequência cardíaca diminuída
	Desconhecido	bradicardia, taquicardia
Vasculopatias	Pouco frequentes	tensão arterial diminuída, tensão arterial aumentada, hipotensão, hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	dispneia, asma, perturbação respiratória, dor orofaríngea, tosse, disfonia, congestão nasal, irritação na garganta
	Desconhecido	agravamento da asma
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	úlceras pépticas reativadas, boca seca, perturbação gastrointestinal, obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	hiperpigmentação da pele (periocular), descoloração da pele
	Pouco frequentes	dermatite alérgica, edema periorbital, dermatite de contacto, eritema, erupção cutânea, alterações da cor capilar, textura capilar anormal, hipertricose, madarose
	Desconhecido	crescimento capilar anormal

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	dor musculoesquelética
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes	astenia, mal-estar geral
Investigações	Desconhecido	aumento do antígeno prostático específico

#### 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 através do sistema nacional de notificação descrito em baixo.

#### INFARMED, I.P.

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)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não é provável que ocorra uma sobredosagem tópica ou que esta seja associada a toxicidade. Uma sobredosagem tópica de travoprost pode ser enxaguada do(s) olho(s) com água tépida. O tratamento de uma suspeita ingestão oral é sintomático e de suporte.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármacoterapêutico: Medicamentos usados em afeções oculares. Medicamentos usados no tratamento do glaucoma: análogos das prostaglandinas.

Código ATC: S01EE04

#### Mecanismo de ação

O travoprost, um análogo da prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , é um agonista total muito seletivo que possui uma elevada afinidade para os recetores FP das prostaglandinas e diminui a pressão intraocular através do aumento da drenagem do humor aquoso pela malha trabecular e uveoscleral. No ser humano, a redução da pressão intraocular inicia-se cerca

de 2 horas após a administração e o efeito máximo é alcançado ao fim de 12 horas. Uma significativa redução da pressão intraocular mantém-se por períodos superiores a 24 horas com uma única dose.

#### Eficácia e segurança clínicas

Num ensaio clínico, os doentes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular tratados com travoprost 30 µg/ml administrado uma vez por dia à noite, demonstraram redução da pressão intraocular equivalente a travoprost 40 µg/ml colírio, solução em todas as visitas e horários (95% IC dentro de ± 1,0 mmHg). A redução média da linha de base na PIO variou 7,1-8,2 mmHg, conforme resumido na Tabela 3. As reduções médias da PIO, variaram de 28,4% para 30,7%, desde o início até cada visita de estudo e horários de avaliação.

Tabela 3 - Alteração da PIO desde o início (mmHg) para Travoprost 0,03 mg/ml

Visita		8:00	10:00	16:00
Semana 2	Média	-8.0	-7.3	-7.1
(N=442)	95% IC	(-8.3, -7.7)	(-7.6, -7.0)	(-7.4, -6.8)
Semana 6	Média	-8.1	-7.4	-7.2
(N=440)	95% IC	(-8.4, -7.9)	(-7.6, -7.1)	(-7.5, -6.9)
Mês 3	Média	-8.2	-7.5	-7.1
(N=432)	95% IC	(-8.6, -7.9)	(-7.9, -7.2)	(-7.4, -6.8)

\*Um indivíduo não tinha dados às 8.00h na semana 6; um não tinha dados às 16.00 h no mês 3.

Travoprost 30 µg/ml tem demonstrado um melhor perfil de segurança quando comparado com o travoprost 40 µg/ml colírio solução, que existe no mercado (com conservante cloreto de benzalcónio ou poliquaternário-1). A reação adversa mais frequente associada quer com travoprost 30 µg/ml quer com travoprost 40 µg/ml colírio, solução é a hiperémia. A hiperémia (ocular ou conjuntival) foi observada em 11,8% dos doentes (N = 442) expostos a travoprost 30 µg/ml comparada com 14,5% observada para doentes expostos a travoprost 40 µg/ml colírio, solução, com cloreto de benzalcónio como conservante.

#### Farmacologia secundária

O travoprost aumentou significativamente a circulação sanguínea na cabeça do nervo ótico, em coelhos, após 7 dias de administração tópica ocular (1,4 µg, uma vez ao dia).

Em culturas de células da córnea humana, e após administração oftálmica tópica em coelhos, o travoprost 40 µg/ml com o conservante poliquaternário-1 induziu toxicidade mínima da superfície ocular, comparado com o colírio com o conservante cloreto de benzalcónio.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Travoprost é um éster pró-fármaco. É absorvido através da córnea onde o isopropil éster é hidrolisado a ácido livre ativo. Estudos realizados em coelhos demonstraram concentrações máximas de 20 ng/ml de ácido livre no humor aquoso uma a duas horas após a administração tópica de travoprost. As concentrações no humor aquoso diminuíram com uma semivida de aproximadamente 1,5 horas.

#### Distribuição

Após administração ocular tópica de travoprost 40 µg/ml colírio, solução a voluntários sãos, ficou demonstrada a baixa exposição sistêmica ao ácido livre ativo. Observaram-se concentrações plasmáticas máximas do ácido livre ativo iguais ou inferiores a 25 pg/ml no período de 10 a 30 minutos após a administração. Em seguida, as concentrações plasmáticas diminuíram rapidamente para valores inferiores a 10 pg/ml, que é o limite de quantificação do ensaio, antes de decorrida 1 hora após a administração. Devido às baixas concentrações plasmáticas e à rápida eliminação após administração tópica, não foi possível determinar a semivida de eliminação do ácido livre ativo no ser humano.

#### Biotransformação

A biotransformação é a principal via de eliminação, tanto do travoprost como do ácido livre ativo. As vias metabólicas sistêmicas são idênticas às da prostaglandina-F<sub>2α</sub> endógena, e caracterizam-se pela redução da dupla ligação 13-14, oxidação do 15-hidroxil e clivagens β-oxidativas da cadeia lateral superior.

#### Eliminação

O ácido livre do travoprost 40 µg/ml colírio, solução e os seus metabolitos são principalmente excretados pelos rins.

Travoprost foi estudado em doentes com insuficiência hepática ligeira a grave e em doentes com insuficiência renal ligeira a grave (depuração da creatinina tão baixa quanto 14 ml/min). Não é necessário qualquer ajuste da dose nestes doentes.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade ocular realizados em macacos, a administração de uma dose de 0,45 µg de travoprost, duas vezes ao dia, demonstrou aumentar a fenda palpebral. A administração ocular tópica de travoprost a macacos, em concentrações até 0,012% no olho direito, duas vezes por dia durante um ano, não resultou em qualquer toxicidade sistêmica.

O aumento a fenda palpebral observado nos macacos não foi observado em coelhos ou nos ensaios clínicos com produtos contendo travoprost, sendo considerado específico da espécie.

Foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em ratos, murganhos e coelhos por via sistêmica. Os resultados estão relacionados com a atividade do recetor agonista FP no útero com morte embrionária precoce, perda pós-implantação e fetotoxicidade. A administração sistêmica de travoprost em doses superiores a 200 vezes a dose clínica a fêmeas grávidas (ratos) durante o período de organogénese resultou numa incidência

elevada de malformações. Foram observados baixos níveis de radioatividade no líquido amniótico e nos tecidos fetais de fêmeas grávidas (ratos) às quais se administrou <sup>3</sup>H-travoprost. Os estudos de reprodução e desenvolvimento revelaram um potente efeito na perda de fetos, com uma elevada taxa observada em ratos e murganhos (180 pg/ml e 30 pg/ml de plasma, respetivamente) com exposições 1,2 a 6 vezes a exposição clínica (até 25 pg/ml).

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)  
Ácido bórico (E284)  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Hidroxistearato de macrogol glicerilo 40  
Propilenoglicol (E1520)  
Cloreto de sódio  
Água purificada

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

Após abertura, o medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Após a primeira abertura, Visotan colírio, solução não deve ser utilizado para além dos 28 dias seguintes.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Após abertura, o medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Visotan é apresentado como uma solução aquosa incolor e transparente de 2.5 ml, numa embalagem contendo um frasco branco em polipropileno de 5 ml, com fecho com bomba doseadora e involucro de proteção.

Visotan colírio, solução está disponível nas seguintes embalagens:

1 x 2,5 ml (um frasco que contém 2,5 ml de solução)

3 x 2,5 ml (três frascos que contêm 2,5 ml de solução cada)

Embalagens contendo 1 ou 3 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências 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

Telefone: 214 340 000

Fax: 214 340 099

E-mail: geral@davi.pt

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

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

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1 de dezembro de 2020