



TRIPLENEX[®]

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Solução Oftálmica Estéril

Frasco plástico conta-gotas contendo 5,0 mL de bimatoprost (0,1 m/mL), tartarato de brimonidina (1,5 mg/mL) e maleato de timolol (6,83 mg/mL)

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

TRIPLENEX[®]

bimatoprost 0,01% + tartarato de brimonidina 0,15% + maleato de timolol 0,5%.

APRESENTAÇÃO

Solução Oftálmica Estéril

Frasco plástico conta-gotas contendo 5,0 mL de solução oftálmica estéril de bimatoprost (0,1 mg/mL), tartarato de brimonidina (1,5 mg/mL) e maleato de timolol (6,83 mg/mL).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO OFTÁLMICA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL (23 gotas) contém: 0,1 mg de bimatoprost (0,004 mg/gota), 1,5 mg de tartarato de brimonidina (0,065 mg/gota) e 6,83 mg de maleato de timolol* (0,297 mg/gota).

*equivalente a 5 mg de base livre de timolol.

Veículo: cloreto de benzalcônio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, ácido cítrico monoidratado, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e água purificada q.s.p.

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

TRIPLENEX[®] é indicado para redução da pressão intraocular (PIO) em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular que requerem o uso de terapia combinada para controle da PIO.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia dos ativos individuais de TRIPLENEX[®] (bimatoprost, brimonidina e maleato de timolol) foi extensamente investigada em vários estudos clínicos que apoiaram a aprovação desses agentes como monoterapia ou como combinações duplas fixas. A segurança e eficácia da combinação tripla (TRIPLENEX[®]) foi avaliada em 3 estudos clínicos de fase 3 (Estudos 192024-062, 192024-049 e 192024-063). Nesses estudos, TRIPLENEX[®] resultou em um efeito de redução da pressão intraocular (PIO) clínica e estatisticamente significativo em pacientes com glaucoma de ângulo aberto e efeito de redução da hipertensão ocular.

O estudo 192024-062, multicêntrico, duplo-cego e randomizado, avaliou a segurança e a eficácia da solução oftálmica de TRIPLENEX[®] duas vezes ao dia, comparada ao COMBIGAN[®] duas vezes ao dia, administrada durante 12 semanas (mais extensão cega de

9 meses) em pacientes acometidos de glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular. Um total de 185 pacientes foram inscritos no estudo e inseridos em ambas as populações de mITT e de segurança. Desses 185 pacientes, 159 (85,9%) concluíram a fase de tratamento primário e 116 (82,9%) concluíram a extensão cega. As análises de eficácia primária demonstraram a superioridade estatística do TRIPLENEX® ao COMBIGAN®. Na semana 12, a TRIPLA COMBINAÇÃO proporcionou variação da PIO média a partir do marco zero de 2,17 mm Hg ($p < 0,001$; IC 95% 1,215 à 3,120) maior em comparação com o COMBIGAN® na população de mITT.¹

O estudo 192024-049 avaliou a segurança, tolerabilidade e eficácia na redução da PIO da solução oftálmica de TRIPLENEX® administrada duas vezes ao dia por 12 semanas em pacientes que apresentavam glaucoma ou OHT com PIO elevada. Nesse estudo, o efeito da tripla combinação resultou em uma redução adicional da PIO nos pacientes com glaucoma de ângulo aberto e pacientes com hipertensão ocular que não foram adequadamente controlados com 2 agentes redutores da PIO. Após 12 semanas de tratamento, TRIPLENEX® resultou em redução adicional da PIO clínica e estatisticamente significantes em relação ao tratamento com dupla combinação (brimonidina e timolol como monoterapias ou combinação fixa como o COMBIGAN®). Os resultados da variável de eficácia primária (alteração do período basal na PIO média diurna no olho em estudo na visita da semana 12) demonstraram que TRIPLENEX® resultou em uma alteração média adicional de -3.98 e -4.22 mmHg em relação ao período basal do tratamento com combinação dupla nas populações modificadas de intenção de tratar (ITT) e por protocolo (PP), respectivamente ($p < 0,001$).²

O estudo 192024-063 fase 3 de 12 semanas, multicêntrico, duplo mascarado, randomizado avaliou a eficácia e segurança da solução oftálmica de TRIPLENEX® duas vezes ao dia comparado com COMBIGAN® em pacientes latinos que apresentavam glaucoma de ângulo aberto primário ou hipertensão ocular que requerem tratamento bilateral para redução da PIO. Este estudo demonstrou a superioridade estatística de TRIPLENEX® em relação ao COMBIGAN® (brimonidina e timolol) em uma comparação direta. Os resultados da variável de eficácia primária (alteração na PIO média do período basal até a visita da semana 12) demonstraram que TRIPLENEX® resultou em uma alteração média adicional em relação ao período basal de 0,85 mmHg ($p = 0,028$; IC 95% 0,09 à 1,60) comparado à combinação dupla na população modificada de intenção de tratar (ITTm).

Efeitos de redução na PIO clinicamente significativos foram observados nos dois grupos de tratamento em todas as visitas do estudo. Em cada momento avaliado, o grupo de TRIPLENEX® apresentou redução na PIO média maior em comparação ao grupo COMBIGAN® no período basal nas populações ITTm e PP. A diferença entre os 2 grupos

de tratamento (variando de 0,85 a 1,40 mm Hg) na redução média da PIO no período basal foi estatisticamente significativa, favorecendo o grupo de TRIPLENEX[®], em cada visita (p variando de 0,001 à 0,047) para a população ITTm. Na população PP, as diferenças entre os dois grupos de tratamento (variando de -0,49 à -1,24) também favoreceram numericamente o grupo TRIPLENEX[®] em todas as visitas, embora estatisticamente significativa apenas nas visitas 1 e 2³.

¹ Allergan, Inc. CSR 192024-062 (dated Jun 2015): A Multicenter, Double-Masked, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Twice-daily 0.01% Bimatoprost / 0.15% Brimonidine Tartrate / 0.5% Timolol Ophthalmic Solution (Triple Combination) Compared With Twice-daily COMBIGAN[®] in Patients who Have Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension.

² Allergan, Inc. CSR 192024-049 (dated Mar 2013): A Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Twice-daily 0.01% Bimatoprost / 0.15% Brimonidine / 0.5% Timolol Ophthalmic Solution (Triple Combination) in Patients in India, Who Have Glaucoma or Ocular Hypertension with Elevated IP, and Are On Twice-daily 0.2% Brimonidine / 0.5% Timolol Ophthalmic Solution (Dual Combination) Therapy.

³ Allergan, Inc. CSR 192024-063 (dated Nov 2014): A Multicenter, Double-masked, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Twice-daily 0.01% Bimatoprost / 0.15% Brimonidine Tartrate / 0.5% Timolol Ophthalmic Solution (Triple Combination) Compared With Twice-daily COMBIGAN[®] in Patients Who Have Primary Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

TRIPLENEX[®] é uma solução de uso oftálmico constituída pela combinação de três substâncias ativas – bimatoprost (da classe das prostamidas), brimonidina (um agonista do receptor alfa-2-adrenérgico) e timolol (um antagonista do receptor beta-adrenérgico) – que leva à redução da pressão intraocular elevada devido a seus mecanismos de ação complementares.

Farmacodinâmica

A bimatoprost é um potente agente hipotensor ocular. É uma prostamida sintética, estruturalmente relacionada à prostaglandina F_{2α} (PG F_{2α}) que age através de receptores conhecidos da prostamida. O mecanismo de ação pelo qual a bimatoprost reduz a pressão intraocular em humanos é através do aumento do fluxo de humor aquoso através da rede trabecular e do aumento do fluxo de saída uveoescleral. A bimatoprost reduz a PIO e alcança o pico de efeito hipotensivo ocular em aproximadamente 12 horas.

A brimonidina é um potente agonista do receptor alfa-2-adrenérgico, que em estudos funcionais e de ligação com receptores radioativos é aproximadamente 1000 vezes mais seletiva para o adrenoceptor alfa- 2. As afinidades nos adrenoceptores humanos alfa-1 e alfa-2 são ~2000 nM e ~2 nM, respectivamente. Esta seletividade resulta em ausência de

midríase e ausência de vasoconstrição em microvasos relacionados com enxertos retinianos humanos.

O timolol é um agente bloqueador dos receptores beta₁ e beta₂ adrenérgicos não seletivo que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca significativa, nem atividade depressora direta do miocárdio ou anestésica local (estabilizadora de membrana). O timolol reduz a PIO pela redução da formação de humor aquoso e alcança o pico de efeito hipotensivo ocular aproximadamente 1 a 2 horas após a administração.

Farmacocinética

Não há dados de farmacocinética com o produto TRIPLENEX[®]. Contudo a farmacocinética das combinações de bimatoprost/timolol e de brimonidina/timolol foram avaliadas em pacientes e em voluntários sadios.

A farmacocinética das substâncias ativas de TRIPLENEX[®] em humanos está descrita a seguir.

Bimatoprost: a bimatoprost apresenta boa penetração na córnea e esclera humana *in vitro*. Após administração oftálmica, a exposição sistêmica da bimatoprost é muito baixa sem acúmulo no decorrer do tempo. Após administração oftálmica de uma gota de bimatoprost 0,03% em ambos os olhos, uma vez ao dia, durante 2 semanas, as concentrações plasmáticas atingiram o pico dentro de 10 minutos após a administração e declinaram abaixo do limite de detecção (0,025 ng/mL) dentro de 1,5 horas após a administração. Os valores médios da C_{máx} e AUC_{0-24h} de aproximadamente 0,08 ng/mL e 0,09 ng•hr/mL, respectivamente, foram semelhantes no 7^o e 14^o dia, indicando que a concentração da droga no estado de equilíbrio foi atingida durante a primeira semana de administração oftálmica. A bimatoprost é moderadamente distribuída nos tecidos do organismo e o volume sistêmico de distribuição em humanos no estado de equilíbrio foi de 0,67 L/kg. No sangue humano a bimatoprost se localiza principalmente no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas é de ~88%. A bimatoprost inalterada é a principal substância circulante no sangue uma vez que atinge a circulação sistêmica após administração oftálmica, sofrendo então hidroxilação, N-desetilação, deaminação e glucoronidação para formar diferentes metabólitos. A bimatoprost é eliminada principalmente por excreção renal, e até 67% de uma dose administrada por via intravenosa em voluntários sadios foi excretado na urina e 25% da dose foi excretado nas fezes. A meia vida de eliminação, determinada após administração intravenosa, foi de aproximadamente 45 minutos; a depuração sanguínea total foi de 1,5 L/hr/kg.

Brimonidina: após a administração oftálmica de solução de brimonidina 0,2%, duas vezes ao dia por 10 dias resultou em baixa concentração plasmática com C_{máx} de 0,06 ng/mL. O tempo de meia vida médio após administração oftálmica foi de aproximadamente 3 horas. A

taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 29%. Em humanos, o metabolismo sistêmico da brimonidina é amplo, ocorrendo fundamentalmente a nível hepático com a utilização das enzimas do citocromo P450 e aldeído oxidase. A excreção urinária é a principal via de eliminação deste fármaco e seus metabólitos. Aproximadamente 87% de uma dose oral radioativa foi eliminada no espaço de 120 horas após sua administração, sendo que 74% desta dose foi encontrada na urina.

Timolol: após administração oftálmica de solução oftálmica a 0,5% em humanos submetidos à cirurgia de catarata, a concentração de pico do timolol foi 898 ng/mL no humor aquoso uma hora após a administração. Parte da dose é absorvida sistemicamente onde é extensamente metabolizada no fígado. A meia vida do timolol no plasma é de cerca de 4 horas. O timolol não sofre ligação extensa às proteínas plasmáticas. O timolol inalterado e seus metabólitos são excretados pelos rins.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TRIPLENEX[®] é contraindicado em pacientes com as seguintes condições:

Pacientes que estão fazendo terapia com inibidor da monoaminoxidase (MAO);

Neonatos e crianças abaixo de 2 anos de idade;

Pacientes com doenças respiratórias reativas, incluindo asma brônquica ou paciente com histórico de asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica grave;

Pacientes com bradicardia sinusal, síndrome do nódulo sinusal, bloqueio nodal sinoatrial, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau não controlado por marcapasso, insuficiência cardíaca descompensada, choque cardiogênico;

Histórico de hipersensibilidade a qualquer componente da formulação;

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como outros medicamentos oftálmicos, as substâncias ativas no produto TRIPLENEX[®] podem ser absorvidas sistemicamente. Não foi observada melhora na absorção sistêmica das substâncias ativas individuais com as combinações brimonidina/timolol ou bimatoprost/timolol. Devido ao componente beta-adrenérgico, timolol, podem ocorrer reações adversas típicas de agentes bloqueadores sistêmicos beta-adrenoceptores.

TRIPLENEX[®] não foi estudado em pacientes com glaucoma inflamatório, glaucoma neovascular, glaucoma agudo de ângulo fechado, glaucoma congênito ou condições oculares inflamatórias. Portanto deve-se ter cautela com estes pacientes.

Advertências relacionadas à bimatoprost:

Inflamação intraocular: TRIPLENEX[®] deve ser usado com cautela em pacientes com inflamação intraocular ativa (por exemplo, uveíte), pois pode ocorrer agravamento da inflamação.

Edema macular: Edema macular, incluindo edema macular cistoide, tem sido relatado durante o tratamento com soluções oftálmicas de bimatoprost 0,03% e bimatoprost/timolol 0,03%/0,5% (multidose). Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes afácicos, em pacientes pseudofácicos com cápsula do cristalino posterior lacerada, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular (por exemplo, cirurgia intraocular, oclusões da veia da retina, doença inflamatória ocular e retinopatia diabética).

Crescimento de pelos na área de tratamento: Existe a possibilidade de ocorrer crescimento de pelos em áreas onde a solução de TRIPLENEX[®] entra em contato repetido com a superfície cutânea. Por isso é importante orientar a correta administração de TRIPLENEX[®] pelo paciente, para evitar que a solução escorra pela face ou outras áreas. Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser informados da possibilidade de crescimento dos cílios, pois este efeito foi observado durante o tratamento com análogos da prostaglandina, incluindo soluções oftálmicas com bimatoprost e soluções oftálmicas com bimatoprost/timolol 0,03%/0,5%.

Pigmentação da íris: Foi observado o aumento da pigmentação da íris após o tratamento com soluções oftálmicas de 0,03% e 0,01% de bimatoprost e 0,03%/0,5% de bimatoprost/timolol. Os pacientes devem ser advertidos sobre o potencial para aumento da pigmentação marrom da íris podendo causar um efeito permanente. Os efeitos de longo prazo da pigmentação aumentada não são conhecidos. As alterações na coloração da íris observadas com a administração da bimatoprost em solução oftálmica podem não ser notadas por vários meses a anos. As manchas circunscritas da íris parecem não ser afetadas pelo tratamento.

Pigmentação do tecido periorbital: Têm sido relatadas alterações nos tecidos pigmentados com o uso de soluções oftálmicas de 0,03%/0,5% de bimatoprost/timolol e 0,03% de bimatoprost. As alterações reportadas mais frequentemente foram o aumento da pigmentação dos tecidos periorbitais e escurecimento dos cílios. A pigmentação do tecido periorbital tem sido relatada como sendo reversível em alguns pacientes.

Advertências relacionadas à brimonidina:

Sonolência em crianças: TRIPLENEX[®] não foi estudado em crianças menores de 18 anos. Contudo, em um estudo fase III de 3 meses realizado com crianças (de idades 2 a 7 anos) com glaucoma inadequadamente controlados por betabloqueadores, o uso de solução oftálmica de tartarato de brimonidina 0,2% levou a uma maior incidência e severidade de

sonolência nas crianças com 2 anos ou mais, especialmente aquelas pesando menos que 20 kg.

Hipersensibilidade ocular tardia: Reações de hipersensibilidade ocular tardias foram reportadas com solução oftálmica de tartarato de brimonidina 0,2%, sendo algumas associadas a um aumento na pressão intraocular.

Depressão e insuficiência cerebral: TRIPLENEX[®] deve ser usado com cautela em pacientes com depressão e insuficiência cerebral.

Desordens vasculares: pacientes com tromboangeíte obliterante e distúrbios circulatórios periféricos graves devem ser tratados com cautela.

Advertências relacionadas ao timolol:

Foram relatadas reações cardíacas e respiratórias, incluindo, raramente, óbito devido a broncoespasmo ou associado à insuficiência cardíaca após a administração de alguns betabloqueadores oftálmicos.

Doença pulmonar obstrutiva: Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica de grau leve ou moderado, em geral não devem receber produtos contendo betabloqueadores, incluindo TRIPLENEX[®]. Entretanto, caso seja necessário, deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Doenças cardíacas: TRIPLENEX[®] deve ser usado com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares (ex: doença coronariana, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) e hipotensão. Pacientes com histórico de doenças cardiovasculares devem ser observados a fim de identificar sinais de piora dessas doenças. Devido a um efeito negativo no tempo de condução, os betabloqueadores devem apenas serem utilizados com cautela em pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau.

Anafilaxia: Durante o tratamento com betabloqueadores, os pacientes com histórico de atopia ou história de grave reação anafilática a uma variedade de alérgenos podem ser mais reativos ao desafio repetido com tais alérgenos. Tais pacientes podem não responder à dose usual de adrenalina usada para tratar reações anafiláticas.

Diabetes Mellitus: Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes propensos a apresentar hipoglicemia espontânea ou em pacientes diabéticos (especialmente aqueles com diabetes lábil), uma vez que os betabloqueadores podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Hipertireoidismo: Os betabloqueadores também podem mascarar os sinais de hipertireoidismo.

Doenças da córnea: Betabloqueadores oftálmicos podem induzir a secura dos olhos. Pacientes com doenças na córnea devem ser tratados com cautela.

Descolamento da coroide: Descolamento da coroide, após procedimentos de filtração, foi relatado com a administração de terapia supressora de humor aquoso (por exemplo, timolol).

Outros agentes betabloqueadores: Deve-se ter cautela quando utilizado concomitantemente com agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos devido ao potencial para ocorrência de efeitos aditivos ao bloqueio sistêmico. A resposta destes pacientes deve ser observada de perto. Não é recomendado o uso de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos.

Anestesia cirúrgica: Betabloqueadores oftálmicos podem prejudicar taquicardia compensatória e aumentar o risco de hipotensão quando utilizado em conjunto com agentes anestésicos. O anestesiologista deve ser informado caso o paciente esteja fazendo uso de TRIPLENEX[®].

Pacientes com Insuficiência Renal ou Hepática

TRIPLENEX[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Portanto, recomenda-se cautela no tratamento de tais pacientes.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Gravidez

Não se dispõe de dados adequados sobre o uso de TRIPLENEX[®] em pacientes grávidas.

TRIPLENEX[®] deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco para o feto.

Lactação

Foi detectada a presença de timolol no leite humano após a administração oral e oftálmica de solução oftálmica de maleato de timolol 0,25% e 0,5%. Estudos em ratas indicaram que brimonidina e bimatoprost foram excretadas no leite de ratas lactantes. Portanto, TRIPLENEX[®] não é recomendado para uso em mulheres durante o período de amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia não foi demonstrada com TRIPLENEX[®] em pacientes pediátricos. Portanto, TRIPLENEX[®] não é recomendado para uso pediátrico.

Em um estudo fase III de 3 meses em crianças com idade de 2 a 7 anos com glaucoma inadequadamente controlado por betabloqueadores, foi reportada alta prevalência de sonolência (55%) com solução oftálmica de tartarato de brimonidina 0,2% como terapia adjunta aos betabloqueadores tópicos. Esse evento foi considerado grave em 8% das

crianças e levaram à descontinuação do tratamento em 13%. A incidência de sonolência diminuiu com o aumento da idade, sendo o mínimo no grupo de 7 anos de idade (25%), porém o peso foi o fator que mais influenciou, ocorrendo mais frequentemente em crianças pesando ≤ 20 kg (63%) comparado com as crianças pesando > 20 kg (25%).

Durante pesquisa pós-comercialização, apneia, bradicardia, coma, hipotensão, hipotermia, hipotonia, letargia, falta de ar, depressão respiratória e sonolência foram reportados em recém-nascidos, bebês e crianças que receberam brimonidina tanto para tratamento de glaucoma congênito ou por ingestão acidental.

Pacientes idosos

De modo geral, não foram observadas diferenças clínicas na segurança e eficácia de TRIPLENEX[®] em pacientes com mais de 65 anos de idade.

Pacientes que utilizam lentes de contato

Pacientes que utilizam lentes de contato hidrofílicas devem ser instruídos a retirar as lentes antes da aplicação de TRIPLENEX[®] e esperar pelo menos 15 minutos após a aplicação do colírio antes de recolocar as lentes.

O cloreto de benzalcônio presente no TRIPLENEX[®] pode ser absorvido pelas lentes de contato hidrofílicas e ocasionar sua descoloração.

Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico

Quando mais de um medicamento oftálmico estiver sendo utilizado pelo paciente, deve ser respeitado o intervalo de pelo menos 5 minutos entre a administração dos medicamentos para evitar efeitos de *washout*.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Assim como outros medicamentos oftálmicos, TRIPLENEX[®] pode causar fadiga e/ou sonolência em alguns pacientes. Os pacientes devem ter cautela ao dirigir ou operar máquinas devido ao potencial para uma diminuição da capacidade de atenção. TRIPLENEX[®] também pode causar borramento transitório da visão após a aplicação. Caso isso ocorra, o paciente deve aguardar até a visão se recuperar antes de dirigir ou usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos sobre interações com TRIPLENEX[®]. As substâncias ativas de TRIPLENEX[®] foram extensivamente investigadas nos pacientes como monoterapias isoladamente (bimatoprost / brimonidina / timolol) e como combinações duplas (bimatoprost 0,03%/timolol 0,05% e brimonidina 0,02%/timolol 0,5%). Todas as 3 substâncias foram rapidamente absorvidas sistemicamente e eliminadas rapidamente após a dosagem tópica, resultando em baixa exposição sistêmica. Espera-se que ocorram

poucas interações medicamentosas decorrentes de alterações no metabólito devido à baixa exposição com tempo de meia vida curto.

Interações relacionadas à bimatoprost:

Não são previstas interações sistêmicas relacionadas à bimatoprost em humanos, visto que as concentrações sistêmicas de bimatoprost são menores que 0,2 ng/mL após a aplicação oftálmica de bimatoprost 0,03%. A bimatoprost é biotransformada por múltiplas enzimas e caminhos, e não foram observados efeitos sobre as enzimas metabolizadoras de drogas hepáticas nos estudos pré-clínicos em ratos e macacos.

Nos estudos clínicos, a solução oftálmica de bimatoprost 0,03% foi utilizada concomitantemente com diferentes agentes betabloqueadores oftálmicos sem evidência de interação.

Interações relacionadas à brimonidina:

Não são previstas interações relacionadas à brimonidina em humanos, visto que as concentrações sistêmicas de brimonidina são menores que 0,04 ng/mL após a aplicação oftálmica de brimonidina 0,2% duas vezes ao dia. Brimonidina passa por excessiva e diversificada biotransformação em camundongos, ratos, cachorros, macacos e homens com rápida eliminação sistêmica.

Depressores do Sistema Nervoso Central: Embora estudos específicos sobre interações medicamentosas não tenham sido conduzidos com TRIPLENEX[®], a possibilidade de um efeito aditivo ou potencializador com depressores do Sistema Nervoso Central (álcool, barbitúricos, opiáceos, sedativos ou anestésicos) deve ser considerada.

Antidepressivos tricíclicos: Os antidepressivos tricíclicos podem moderar o efeito hipotensivo da clonidina sistêmica. Não está esclarecido se o uso simultâneo deste tipo de fármaco com TRIPLENEX[®] em humanos pode apresentar alguma interferência sobre o efeito redutor da pressão intraocular. Não há dados disponíveis sobre o nível de catecolaminas circulantes após a administração de TRIPLENEX[®]. Entretanto, recomenda-se cautela na sua utilização em pacientes que estejam recebendo antidepressivos tricíclicos que possam afetar o metabolismo e a absorção das aminas circulantes. A administração concomitante de inibidores da MAO é contraindicada. Pacientes que estão fazendo terapia com inibidores da MAO devem esperar 14 dias após a descontinuação antes de iniciar a terapia com TRIPLENEX[®].

Interações relacionadas ao timolol:

Não são previstas interações sistêmicas relacionadas ao timolol em humanos, visto que as concentrações sistêmicas médias de timolol são menores que 2 ng/mL após a aplicação oftálmica de timolol 0,5%. Timolol foi extensivamente metabolizado em ratos, cachorros e homens com rápida eliminação sistêmica.

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos: Pacientes que estão recebendo agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos (por exemplo oral ou intravenoso) ou oftálmicos e TRIPLENEX[®] devem ser observados para potenciais efeitos aditivos de betabloqueio, tanto sistêmico quanto sobre a pressão intraocular.

Glicosídeos cardíacos/anti-hipertensivos: Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão, e/ou bradicardia acentuada quando TRIPLENEX[®] foi administrado concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio orais, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos, guanetidina e outros anti-hipertensivos.

Agentes midriáticos: Embora timolol tenha pouco ou nenhum efeito sobre o tamanho da pupila, foram ocasionalmente relatados casos de midríase quando timolol foi utilizado com agentes midriáticos (como adrenalina).

Inibidores da CYP2D6: Foi reportada potencialização do beta-bloqueio sistêmico (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante o tratamento combinado com inibidores da CYP2D6 (por exemplo, quinidina e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)) e timolol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TRIPLENEX[®] deve ser armazenado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 24 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, válido por 60 dias.

TRIPLENEX[®] é uma solução estéril 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

Este medicamento é de uso oftálmico.

Pacientes devem ser instruídos a não encostar a ponta do frasco nos olhos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do frasco e do colírio.

A dose recomendada é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), duas vezes ao dia. Se a administração for esquecida, o tratamento deve continuar com a próxima dose planejada.

Assim como qualquer medicamento oftálmico, para diminuir a possível absorção sistêmica, recomenda-se comprimir o canto medial do saco lacrimal por pelo menos 1 minuto. Esse procedimento deve ser realizado imediatamente após a aplicação de cada gota.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas nos estudos clínicos realizados com TRIPLENEX[®], por ordem de frequência foram:

Reação muito comum (> 1/10): hiperemia conjuntival.

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10): olho seco, conjuntivite, folículos conjuntivais, blefarite aumento do lacrimejamento, dor ocular, crescimento dos cílios, papilas conjuntivais, conjuntivite alérgica, irritação ocular, prurido ocular, meibomianite, eritema palpebral, ceratite punctata, hiperpigmentação da pele, dor de cabeça, sonolência, alergia ocular, blefaro pigmentação.

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): irritação palpebral, prurido palpebral, visão borrada, sensação de corpo estranho, desconforto ocular, edema palpebral, fotofobia, iridociclite, astenia, hipersensibilidade, tontura, disgeusia, hipertricose e bradicardia.

Outras reações adversas foram reportadas com as substâncias individualmente e podem ocorrer com TRIPLENEX[®]:

Bimatoprost

Reações relacionadas ao sistema ocular: astenopia, edema conjuntival, eritema periorbital, secreção ocular, edema ocular, escurecimento dos cílios, aumento da pigmentação da íris, irite, edema macular, ardor ocular, alteração periorbital e da pálpebra associadas à atrofia da gordura periorbital e rigidez da pele resultando no aprofundamento do sulco palpebral, ptose palpebral, enoftalmia e retração palpebral, piora da acuidade visual.

Reações não relacionadas ao sistema ocular: náusea, asma, exacerbação da asma, dispnéia, crescimento anormal de pelos, hirsutismo, descoloração da pele e hipertensão arterial.

Brimonidina

Reações relacionadas ao sistema ocular: visão anormal, , sensação de ardor nos olhos, branqueamento da conjuntiva, edema conjuntival, secreção ocular/conjuntival, erosão/pontada na córnea, epífora, irite, miose, sensação de pontada nos olhos, conjuntivite folicular, reações alérgicas oculares (incluindo blefaroconjuntivite alérgica, reações alérgicas oculares, conjuntivite folicular), hiperemia ocular, piora da acuidade visual e distúrbios visuais.

Reações não relacionadas ao sistema ocular: Palpitação/arritmia (incluindo bradicardia ou taquicardia), sintomas gastrointestinais, boca seca, fadiga/sonolência, rinite, depressão, secreta nasal, sintomas no sistema respiratório superior, hipotensão, síncope.

Timolol

Reações relacionadas ao sistema ocular: descolamento da coroide após cirurgia de filtração, erosão da córnea, edema macular cistoide, diminuição da sensibilidade da córnea, diplopia, secreção ocular, pseudo-penfigoide, ptose, mudanças refrativas e ceratite.

Reações não relacionadas ao sistema ocular: arritmia, bloqueio atrioventricular, parada cardíaca, insuficiência cardíaca, dor no peito, insuficiência cardíaca congestiva, edema, bloqueio cardíaco, palpitação, edema pulmonar, piora da angina, tinido, dor abdominal, anorexia, diarreia, boca seca, dispepsia, náusea, vômito, fadiga, reações alérgicas sistêmicas incluindo anafilaxia, angioedema, rash generalizado e localizado, prurido, urticária, lúpus eritematoso sistêmico, hipoglicemia em pacientes diabéticos, mialgia, isquemia cerebral, acidente vascular cerebral, aumento dos sinais e sintomas de miastenia gravis, parestesia, síncope, alterações comportamentais e perturbações psíquicas incluindo ansiedade, confusão, depressão, desorientação, alucinações, insônia, nervosismo, perda da memória, pesadelos, diminuição da libido, doença de Peyronie, fibrose retroperitoneal, disfunção sexual, broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença broncoespástica preexistente), dispneia, tosse, congestão nasal, falência respiratória, infecção do trato respiratório superior, alopecia, erupção psoriasiforme ou exacerbação de psoríase, rash cutâneo, hipotensão, claudicação, fenômeno de Raynaud, mãos e pés frios.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há informações disponíveis sobre superdose com TRIPLENEX® em humanos. Caso ocorra superdose, o tratamento deve ser sintomático e de suporte e uma via aérea do paciente deve ser mantida.

Caso ocorra ingestão acidental de TRIPLENEX® as seguintes informações podem ser úteis: em um estudo de 2 semanas com ratos e camundongos, doses orais de bimatoprostá até 100 mg/kg/dia não produziram qualquer toxicidade. Essa dose é no mínimo 160 vezes maior do que a dose acidental de 5 mL de solução oftálmica de bimatoprostá 0,01% para uma criança de 10 anos.

Superdose sistêmica após ingestão acidental de solução oftálmica de tartarato de brimonidina 0,2%: Não há muitas informações relacionadas à ingestão acidental de brimonidina em adultos. A única reação adversa relatada até o momento foi hipotensão. Os sintomas de superdose de brimonidina como apneia, bradicardia, coma, hipotensão, hipotermia, hipotonia, letargia, palidez, depressão respiratória e sonolência foram reportados em recém-nascidos, bebês e crianças que receberam solução oftálmica de brimonidina como parte de tratamento médico de glaucoma congênito ou por ingestão acidental oral.

Foram relatados casos de superdose com solução oftálmica de timolol que resultaram em efeitos sistêmicos similares aos observados com agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos, tais como tontura, dor de cabeça, falta de ar, bradicardia, hipotensão, broncoespasmo e parada cardíaca. Um estudo de hemodiálise in vitro utilizando timolol ¹⁴C adicionado ao plasma humano ou ao sangue demonstrou que timolol foi rapidamente dialisado destes fluidos. Contudo, um estudo em pacientes com falência renal mostrou que timolol não foi dialisado rapidamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0147.0186

Farm. Resp.: Dra. Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Fabricado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA.

Guarulhos - São Paulo

Indústria Brasileira

Registrado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA.

Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105

Torre 3 - 18º andar - Cidade Monções

São Paulo - CEP 04571-900

CNPJ: 43.426.626/0001-77

© 2023 Allergan. Todos os direitos reservados.

Todas as marcas registradas são de propriedade de seus respectivos donos.

Serviço de Atendimento ao Consumidor:

0800-014-4077 - Discagem Direta Gratuita



Papel Reciclável

BU01

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
27/02/2023	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização do número de telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) Adequação da numeração do controle interno da empresa para o versionamento de bulas.	VP e VPS	0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS PEBD OPC X 5ML
16/07/2021	2771409/21- 6	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Adequação da bula conforme “Company core Data Sheet” versão 4.0: Bula Paciente: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? Bula Profissional:	VP e VPS	0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5ML 0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 7,5ML 0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 10ML

							9. REAÇÕES ADVERSAS		
							- Diretrizes Legais: Correção Tipográfica da Bula do Profissional da Saúde e do Paciente		
07/07/2021	2636369/21-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação da numeração do controle interno da empresa para o versionamento de bulas.	VPS	0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5ML 0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 7,5ML 0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 10ML
29/03/2021	1202646/21-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação da bula do profissional da saúde, para adequação de frase para o sistema Vigimed (RDC 406/20).	VPS	0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5ML 0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 7,5ML 0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 10ML

18/07/2019	0628782/19-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>Adequação da bula conforme “Company Core Data Sheet” versão 3.0</p> <p>* Bula Paciente:</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> <p>* Bula Profissional:</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>10. Superdose</p>	VP e VPS	<p>0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5ML</p> <p>0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 7,5ML</p> <p>0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 10ML</p>
11/10/2018	0989041/18-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	13/09/2017	19589851/79	1460 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País	08/10/2018	<p>Dizeres Legais (atualização do endereço da matriz)</p>	VP e VPS	<p>0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5ML</p> <p>0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 7,5ML</p> <p>0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 10ML</p>