

Nº Ref.:MT925476/17

VEY/DVM/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 498/18

Santiago, 8 de enero de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Carmen Gloria Paredes Venegas, Responsable Técnico y D. Ximena Alejandra Barrientos Rosenberg, Representante Legal de Alcon Laboratorios Chile Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT925476, de fecha de 8 de septiembre de 2017, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA, Registro Sanitario Nº F-15433/16;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 8 de septiembre de 2017, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-15433/16 del producto farmacéutico DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2017090848429475, emitido por Tesorería General de la República con fecha 8 de septiembre de 2017; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA**, registro sanitario Nº F-15433/16, concedido a Alcon Laboratorios Chile Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

Q.F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKI

**JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA

1 Nombre(s) comercial(es)

DuoTrav Solución Oftálmica

2 Descripción y composición**Forma(s) farmacéutica(s)**

Gotas oftálmicas, solución.

Principio(s) activo(s)

Un mililitro de solución contiene 40 microgramos de travoprost y 5 mg de timolol (6,8 mg de maleato de timolol).

Excipientes

~~Ácido bórico, manitol, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 40 (HCO 40), polieuaternio 1 (POLYQUAD), propilenglicol, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajuste del pH) y agua purificada.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

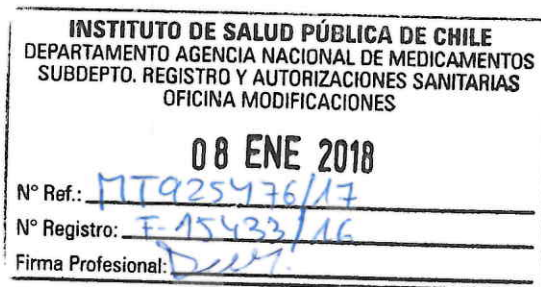
3 Indicaciones

DuoTrav Solución Oftálmica está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, en quienes el tratamiento con un único medicamento, sólo permite obtener una reducción insuficiente de la presión intraocular.

4 Régimen de dosis y administración**Régimen de dosis**

~~Adultos (incluidos los de edad avanzada [65 años o más])~~

La dosis recomendada es una gota en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) una vez por día a la mañana o a la noche. Se debe administrar a la misma hora cada día. La dosis de DuoTrav Solución Oftálmica no debe ser mayor a una vez por día dado que se ha demostrado que la administración más frecuente de análogos de la prostaglandina puede disminuir el efecto de reducción de la IOP. Se deberá tener en cuenta que, cuando se utiliza más de una droga oftálmica tópica, dichas drogas deberán administrarse dejando transcurrir un intervalo de 5 (cinco) minutos, como mínimo, entre la administración de una y otra droga.



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA****Población objetivo general****Poblaciones especiales****Falla hepática y renal**

No se han realizado estudios con DuoTrav Solución Oftálmica o con gotas oftálmicas de timolol 5 mg/mL en pacientes con falla hepática y renal.

~~Se ha estudiado el travoprost solo en pacientes con falla hepática de leve a grave y en pacientes con falla renal de leve a grave (depuración de creatinina de tan solo 14 mL/min). No fue necesario realizar un ajuste de la dosis en estos pacientes. Es improbable que los pacientes con falla hepática o renal precisen un ajuste de la dosis con DuoTrav Solución Oftálmica.~~

Por su parte, TRAVATAN ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y renal. No se observaron cambios relevantes en cuanto a los resultados de los siguientes análisis: análisis de sangre completo, análisis bioquímico de la sangre (electrolitos) y análisis de orina, en estos pacientes.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Actualmente no se recomienda el uso de DuoTrav Solución Oftálmica en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y la eficacia del uso de DuoTrav Solución Oftálmica en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Pacientes geriátricos (65 años de edad o más)

No se observaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Método de administración

Para uso ocular solamente.

Si se omite una dosis, el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis de manera normal. Si se está usando más de un fármaco oftálmico tópico, los fármacos se deben administrar con al menos 5 minutos de diferencia. Cuando se sustituye otro producto médico oftálmico contra el glaucoma con DuoTrav Solución Oftálmica, el otro producto médico se debe interrumpir y se debe iniciar la administración de DuoTrav Solución Oftálmica al día siguiente.

Cuando se usa oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede provocar una disminución de los efectos secundarios sistémicos y un aumento de la actividad local.

Se debe indicar a los pacientes que se quiten los lentes de contacto blandos antes de aplicar DuoTrav Solución Oftálmica y que esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de volver a colocarlos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA****5 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de sus excipientes.
- Enfermedad reactiva en las vías respiratorias, incluidos asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome de disfunción sinusal (incluido bloqueo sinoauricular), bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca manifiesta o shock cardiogénico.

6 Advertencias y precaucionesGenerales

- Al igual que con otros agentes de aplicación oftálmica, el travoprost y el timolol se absorben sistémicamente. Debido al componente de bloqueo beta adrenérgico en el timolol oftálmico, pueden ocurrir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares o de otro tipo que se observan con agentes bloqueantes beta adrenérgicos sistémicos.

Cuando se usa oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede provocar una disminución de los efectos secundarios sistémicos y un aumento de la actividad local.

Trastornos cardíacos

- En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, la terapia con betabloqueantes se debe evaluar críticamente y se debe considerar la terapia con otros principios activos. Se debe observar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares para detectar signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Trastornos vasculares

- Los pacientes con alteraciones/trastornos circulatorios periféricos graves (es decir, formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Trastornos respiratorios

- Se han informado reacciones respiratorias, incluida muerte debido a broncoespasmo en pacientes con asma, después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Hipoglucemia/diabetes

- Los betabloqueantes se deben administrar con precaución a los pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o a pacientes con diabetes lábil, dado que los betabloqueantes pueden disimular los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo

- Los betabloqueantes también pueden disimular los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular

- Se ha informado que los agentes bloqueantes beta adrenérgicos potencian la debilidad muscular congruente con determinados síntomas miasténicos (p. ej., diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Reacciones anafilácticas

- Mientras reciben betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o un antecedente de reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a dichos alérgenos y pueden no tener respuesta a la dosis habitual de adrenalina usada para tratar las reacciones anafilácticas.

Efectos oculares

- El travoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al incrementar la cantidad de melanosomas (gránulos pigmentarios) en los melanocitos. Antes de que se instaure el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El cambio de color del iris se produce lentamente y puede no advertirse durante meses o años.
- Se informó oscurecimiento cutáneo periorbital y/o palpebral asociado con el uso de travoprost.
- El travoprost puede cambiar gradualmente las pestañas de los ojos tratados; estos cambios incluyen aumento de la longitud, el grosor, la pigmentación y/o la cantidad de pestañas.
- Se ha informado edema macular durante el tratamiento con análogos de la prostaglandina F2a. Usar travoprost con precaución en pacientes afáquicos, pacientes pseudoafáquicos con desgarro de la cápsula posterior del cristalino o lentes en la cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.
- DuoTrav Solución Oftálmica se debe usar con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa, al igual que en pacientes con factores de riesgo que los predisponen a la uveítis.
- Se observaron cambios periorbitales y palpebrales, incluida profundización del surco palpebral superior, con análogos de la prostaglandina.

Desprendimiento coroideo

- Se ha informado desprendimiento coroideo con la administración de terapia supresora del flujo del humor acuoso (p. ej., timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica

- Las preparaciones oftálmicas betabloqueantes pueden bloquear los efectos de los beta agonistas sistémicos, por ejemplo, de la adrenalina. Se debe informar al anestesista cuando los pacientes están recibiendo timolol.

~~Reacciones adversas medicamentosas (o constelaciones de reacciones)~~

Interacciones

Otros agentes betabloqueantes

El efecto en la presión intraocular o los efectos conocidos del bloqueo beta-adrenérgico sistémico se pueden exagerar cuando el timolol se administra a pacientes que ya reciben un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes se debe observar cuidadosamente. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta adrenérgicos tópicos (consulte la Sección 8).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA

7 Reacciones adversas al fármaco

Resumen tabular de las reacciones adversas medicamentosas registradas en ensayos clínicos

Se han informado las siguientes reacciones adversas durante los estudios clínicos con DuoTrav Solución Oftálmica y se las clasifica según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$) y muy raras ($<1/10\ 000$). [1, 2]

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas <i>Término preferido del MedDRA (v. 19.1)</i>
Trastornos del sistema inmunitario	<i>Poco frecuentes:</i> hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco frecuentes:</i> mareos, dolor de cabeza
Trastornos oculares	<i>Muy frecuentes:</i> hiperemia ocular <i>Frecuentes:</i> queratitis punteada, visión borrosa, sequedad ocular, dolor ocular, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular, <u>alteración visual, ojo seco</u> <i>Poco frecuentes:</i> queratitis, iritis, conjuntivitis, inflamación de la cámara anterior, blefaritis, fotofobia, reducción de la agudeza visual, astenopía, hinchazón ocular, aumento del lagrimeo, eritema palpebral, crecimiento de las pestañas, <u>alergia ocular, edema conjuntival, edema del párpado.</u> <i>Raras:</i> erosión corneal, meibomianitis, hemorragia conjuntival, formación de costras en el margen palpebral, triquiasis, distiquiasis
Trastornos cardíacos	<i>Poco frecuentes:</i> bradicardia <u>Raras: arritmia, frecuencia cardíaca irregular</u>
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes:</i> hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco frecuentes:</i> disnea, <u>goteo postnasal</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas <i>Término preferido del MedDRA (v. 19.1)</i>
	<i>Raras:</i> disfonía, broncoespasmo, tos, irritación de la garganta, <u>dolor orofaríngeo, molestia nasal.</u>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuentes:</i> dermatitis de contacto, hipertrichosis, hiperpigmentación cutánea (<u>pigmentación periorbital o palpebral</u>) <i>Raras:</i> urticaria, cambio de color de la piel
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<i>Raras:</i> nerviosismo
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	<i>Raras:</i> aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa.
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<i>Raras:</i> dolor en las extremidades
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	<i>Raras:</i> cromaturia
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<i>Raras:</i> Sed, fatiga

Reacciones adversas al fármaco en informes espontáneos y casos contemplados en la literatura (frecuencia desconocida)

Se han obtenido las siguientes reacciones adversas medicamentosas durante la experiencia poscomercialización con DuoTrav Solución Oftálmica a través de informes de casos espontáneos y casos contemplados en la bibliografía. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible calcular su frecuencia de manera confiable, que, por ende, se clasifica como desconocida. Se enumeran las reacciones adversas medicamentosas según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas <i>Término preferido del MedDRA (v. 19.1)</i>
Trastornos psiquiátricos	Depresión
Trastornos oculares	Edema macular, ptosis palpebral, profundización del surco palpebral, hiperpigmentación del iris
Trastornos cardíacos	<u>Insuficiencia cardíaca, taquicardia,</u> Dolor torácico, palpitaciones
Trastornos vasculares	Edema periférico
Trastornos gastrointestinales	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Erupción</u> , alopecia
Trastornos del sistema nervioso	<u>Accidente cerebrovascular, síncope, parestesia</u>

Las reacciones adversas adicionales informadas previamente con los componentes individuales de DuoTrav Solución Oftálmica se incluyen en la información del producto para [solución de gotas oftálmicas de timolol de 1 mg/mL, 2.5 mg/mL y 5 mg/mL] y [solución de gotas oftálmicas de travoprost de 30 µg/mL y 40 µg/mL].

8 Interacciones

Terapia combinada

Se prevén las siguientes interacciones con DuoTrav Solución Oftálmica debido a las potenciales interacciones medicamentosas con los componentes individuales:

- Se informó bloqueo beta-adrenérgico sistémico potenciado (p. ej., disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (p. ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.
- Hay un potencial de efectos aditivos que derivan en hipotensión y/o bradicardia marcada cuando una solución betabloqueante oftálmica se administra de forma concomitante con bloqueantes orales de los canales de calcio, agentes bloqueantes beta adrenérgicos, antiarrítmicos (incluida la amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos.
- Los betabloqueantes pueden disminuir la respuesta a la adrenalina usada para tratar las reacciones anafilácticas. Se debe tener especial precaución en los pacientes con antecedentes de atopia o anafilaxia. (Consulte la Sección 6).
- Ocasionalmente, se ha informado midriasis provocada por el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA

9 Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con capacidad de procrear**9.1 Embarazo****Resumen de riesgos**

No existen datos, o bien los datos son limitados, sobre el uso de DuoTrav Solución Oftálmica o los componentes individuales en mujeres embarazadas.

Los estudios en ratas y ratones con travoprost mostraron toxicidad para la reproducción. Los estudios epidemiológicos no revelaron efectos de malformación pero mostraron un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando los betabloqueantes se administran por vía oral. Además, se observaron signos y síntomas de bloqueo beta-adrenérgico (p. ej., bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) en los neonatos cuando se administraron betabloqueantes sistémicos a la madre hasta el parto. DuoTrav Solución Oftálmica no debe usarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Sin embargo, si DuoTrav Solución Oftálmica se administra durante el embarazo hasta el momento del parto, se debe monitorear cuidadosamente al neonato durante los primeros días de vida.

Datos en animales

Los estudios en ratas y ratones con travoprost mostraron toxicidad para la reproducción. Los estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal en ratones mostraron un aumento en la cantidad media de reabsorciones tempranas y una disminución en la cantidad total y media de fetos viables por hembra preñada con 1 µg/kg/día después de la administración subcutánea. Se informó que el nivel sin efectos para la toxicidad embriofetal fue 0,3 µg/kg/día.

En estudios de desarrollo perinatal y posnatal en ratas, la administración subcutánea de travoprost aumentó la mortalidad posnatal y redujo el aumento de peso corporal neonatal con dosis > 0,12 µg/kg/día. En un segundo estudio con dosis reducidas, no se observaron efectos en el feto ni en el desarrollo posnatal con dosis de hasta 0,1 µg/kg/día, o dos veces la dosis oftálmica clínica recomendada.

Los estudios de teratogenicidad con timolol en ratones, ratas y conejos con dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (7000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos) no mostraron evidencia de malformaciones fetales. Aunque se observó osificación fetal tardía con esta dosis en ratas, no hubo efectos adversos en el desarrollo posnatal de las crías. Las dosis de 1000 mg/kg/día (142 000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos) fueron tóxicas para la madre en ratones y provocaron un aumento en la cantidad de reabsorciones fetales. También se observó un aumento de las reabsorciones fetales en los conejos con dosis 14 000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos, en este caso sin toxicidad evidente en la madre.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA

9.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Se desconoce si el travoprost de las gotas oftálmicas se excreta en la leche materna de los seres humanos. Los estudios realizados en animales mostraron excreción de travoprost y/o metabolitos en la leche materna. El timolol se excreta en la leche materna después de la administración tópica. Los betabloqueantes orales tienen el potencial de causar efectos no deseados serios en el lactante. Sin embargo, en el caso de la administración ocular a dosis terapéuticas, es improbable que las cantidades de timolol presentes en la leche materna produzcan síntomas clínicos de bloqueo beta-adrenérgico en el lactante.

No se recomienda el uso de DuoTrav Solución Oftálmica en madres en período de lactancia. Se deberá decidir entre suspender la lactancia o continuar el tratamiento con DUOTRAV solución oftálmica teniendo en cuenta la importancia del mismo para la madre.

9.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

No hay datos sobre los efectos de DuoTrav Solución Oftálmica en la fertilidad de los seres humanos. Los estudios de fertilidad en ratas no mostraron efectos del travoprost o el timolol con dosis de hasta 75 veces y 21 000 veces, respectivamente, la dosis ocular máxima recomendada en seres humanos (consulte la Sección 13 Datos de seguridad no clínicos).

10 Sobredosis

No se prevén reacciones específicas con una sobredosis ocular del producto.

En caso de ingesta accidental, los síntomas de sobredosis por un bloqueo beta-adrenérgico sistémico pueden incluir bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.

El tratamiento de una ingesta accidental debe ser sintomático y de soporte.

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Preparaciones oftalmológicas contra el glaucoma y mióticos, código de ATC: S01ED51

Modo de acción

DuoTrav Solución Oftálmica contiene dos principios activos: travoprost y maleato de timolol. Estos dos agentes reducen la IOP mediante mecanismos de acción complementarios con un efecto combinado mayor que el de cualquiera de los componentes administrado solo (efecto sinérgico).

El travoprost, un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, es un agonista completo que es altamente selectivo y tiene gran afinidad por el receptor de la prostaglandina FP, y reduce la IOP al

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA**

incrementar la salida de humor acuoso a través de la malla trabecular y las vías uveoesclerales. La reducción de la IOP en seres humanos comienza en el plazo de aproximadamente 2 hora a partir de la administración, y el efecto máximo se alcanza en un plazo de 12 horas. Después de una dosis única se puede mantener una reducción significativa de la IOP por períodos de más de 24 horas.

El timolol es un agente bloqueante adrenérgico no selectivo que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca, depresión miocárdica directa o actividad estabilizante de la membrana. Su mecanismo de acción ocular consiste en la reducción de la formación de humor acuoso y un ligero aumento en la actividad de salida.

Farmacodinámica (PD)

Además de reducir la IOP, se mostró que el travoprost aumenta el flujo sanguíneo a la cabeza del nervio óptico, según datos en conejos después de 7 días de administración ocular tópica (1,4 mcg, una vez por día).

Farmacocinética (PK)**Absorción**

El travoprost y el timolol se absorben a través de la córnea. El travoprost es un profármaco éster isopropílico que sufre una hidrólisis rápida en la córnea para producir el ácido libre activo. Después de la administración una vez por día de DuoTrav Solución Oftálmica (con el conservante policuaturnio 1) a sujetos sanos (N=22) durante 5 días, las concentraciones plasmáticas de ácido libre de travoprost fueron inferiores al límite de cuantificación del ensayo, de 0,010 ng/mL, en la mayoría de las muestras. Se observaron concentraciones cuantificables de ácido libre en algunos casos en el plazo de 1 hora después de la dosis, las cuales oscilaron entre 0,010 y 0,030 ng/mL. La C_{max} media de timolol en estado de equilibrio fue de 1,34 ng/mL y la T_{max} fue de aproximadamente 0,69 horas después de la administración una vez por día de DuoTrav Solución Oftálmica. El timolol tiene una semivida de eliminación en plasma de aproximadamente 4 horas.

Distribución

El ácido libre de travoprost se puede medir en el humor acuoso durante varias horas en animales y en el plasma humano hasta 1 hora después de la dosis. El timolol se puede medir en el humor acuoso de seres humanos a- después de la administración ocular tópica de timolol y en el plasma durante un máximo de 12 horas después de la administración ocular tópica de DuoTrav Solución Oftálmica.

Se halló radiactividad en la leche de ratas después de una dosis única subcutánea de travoprost radiactivo. Los niveles máximos en la leche se observaron 6 horas después de la administración, los cuales luego disminuyeron a <3 % con respecto a aquellos medidos con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA**

la $C_{\text{máx}}$ a las 24 horas, y para ese momento, eran básicamente similares a los del plasma materno.

Biotransformación y metabolismo

El metabolismo es el principal mecanismo de depuración para el travoprost y su ácido libre. Las vías metabólicas sistémicas para el ácido libre de travoprost fueron similares a las de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ endógena, que se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, la oxidación de 15-hidroxilo para formar una cetona y los clivajes β -oxidativos de la cadena lateral de ácido carboxílico.

El timolol es metabolizado principalmente por CYP2D6 a través de dos vías. Una vía produce una cadena lateral de etanolamina en el anillo tiadiazol y la otra genera una cadena lateral etanólica en el nitrógeno morfolínico y una segunda cadena lateral similar con una función carbonilo adyacente al nitrógeno. Se halló que CYP2C19 tiene un rol menor en el metabolismo del timolol.

Eliminación

El ácido libre de travoprost y el timolol, junto con sus respectivos metabolitos, se excretan principalmente por la orina. Se recuperó menos del 2 % de una dosis ocular de travoprost en la orina como ácido libre de travoprost. Se halló aproximadamente el 20 % de una dosis de timolol en la orina como fármaco original, y el resto se excretó como metabolitos.

Debido a concentraciones muy bajas y a la desaparición rápida del ácido libre de travoprost del plasma, no se pudo determinar la semivida de eliminación. El timolol tiene una semivida de eliminación en plasma de aproximadamente 4 horas.

Linealidad y no linealidad

El travoprost y el timolol exhiben una farmacocinética lineal después de la administración tópica, ya sea solos o en combinación.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se informó la farmacocinética de DuoTrav Solución Oftálmica en pacientes pediátricos.

Farmacogenómica

Se detectaron concentraciones plasmáticas más altas en metabolizadores lentos de CYP2D6 en comparación con metabolizadores rápidos. Se obtuvieron resultados similares después de la administración de timolol oftálmico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA****12 Estudios clínicos**

En un estudio clínico controlado de 12 meses en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y un rango inicial medio de IOP de 25-27 mmHg, la reducción media de la IOP de DuoTrav Solución Oftálmica administrado una vez por día a la mañana fue de 8-10 mmHg. La no inferioridad de DuoTrav Solución Oftálmica en comparación con latanoprost 0.005 % más timolol 0,5 % en la reducción media de la IOP se demostró en todos los puntos cronológicos en todas las visitas. En un estudio clínico controlado de 3 meses en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y un rango inicial medio de IOP de 27-30 mmHg, el efecto medio de reducción de la IOP de DuoTrav Solución Oftálmica administrado una vez por día a la mañana fue hasta 2 mm Hg mayor al del travoprost 0,004 % administrado una vez por día a la noche y 2-3 mm Hg mayor que el del timolol 0,5 % administrado dos veces por día. Se observó una reducción superior estadísticamente significativa en la IOP matutina media (8 a. m., 24 horas después de la dosis previa de DuoTrav Solución Oftálmica) en comparación con travoprost 0,004 % en todas las visitas durante todo el estudio.

En dos estudios clínicos controlados de 3 meses en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y un rango inicial medio de IOP de 23-26 mm Hg, el efecto medio de reducción de la IOP de DuoTrav Solución Oftálmica administrado una vez por día por la mañana fue de 7-9 mm Hg. Las reducciones de la IOP fueron no inferiores, aunque fueron numéricamente más bajas, en comparación con las logradas con el tratamiento concomitante con travoprost 0,004 % administrado una vez por día a la noche y timolol 0,5 % administrado una vez por día a la mañana.

En un estudio clínico controlado de 6 semanas en pacientes con glaucoma o de ángulo abierto o hipertensión ocular y un rango inicial medio de IOP de 24-26 mm Hg, el efecto medio de reducción de la IOP de DuoTrav Solución Oftálmica (con el conservante policuaternio 1) administrado una vez por día por la mañana fue de 8 mm Hg y fue equivalente al de DuoTrav Solución Oftálmica (con el conservante cloruro de benzalconio).

Los criterios de inclusión fueron similares en todos los estudios clínicos mencionados anteriormente, con la excepción del criterio de ingreso de IOP y la respuesta a la terapia previa de reducción de la IOP. El desarrollo clínico de DuoTrav Solución Oftálmica incluyó a pacientes sin tratamiento previo y a pacientes que recibían terapia. La respuesta insuficiente a la monoterapia no fue un criterio de inclusión. DuoTrav Solución Oftálmica fue bien tolerado y no se observaron eventos adversos serios.

Se han realizado estudios adicionales aleatorizados, con doble enmascaramiento o enmascaramiento para el observador y con control activo, en los cuales más de 500 sujetos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular fueron tratados con travoprost 0,004 %/timolol 0,5 %.

Muchos de esos estudios midieron los efectos de reducción de la IOP de travoprost 0,004 %/timolol 0,5 % después de un período de lavado, y se demostró un efecto de reducción de la IOP con respecto al inicio que es congruente con el observado en los estudios fundamentales descritos anteriormente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUOTRAV SOLUCIÓN OFTÁLMICA

13 Datos de seguridad no clínicos

Los datos no clínicos de travoprost y timolol no revelan ningún peligro especial para los seres humanos en función de los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. ~~Adversos~~ Se observó toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales con niveles de dosis de travoprost similares a los niveles clínicos de dosis oculares. Para ver los estudios sobre reproducción, consulte la sección 9.1, Embarazo.

Los estudios de fertilidad en ratas tratadas con travoprost por vía subcutánea mostraron reducciones significativas en la cantidad de cuerpos lúteos, fetos viables y un aumento de la pérdida temprana posterior a la implantación, así como la tasa de reabsorción con 10 µg/kg/día (250 veces la dosis ocular máxima recomendada en seres humanos, de 0,04 µg/kg/día basada en µg/kg). El nivel sin efectos observados se estableció en 3 µg/kg/día (75 veces la dosis ocular máxima recomendada en seres humanos). Por el contrario, los estudios con timolol en ratas no mostraron efectos con dosis hasta 21 000 veces la exposición sistémica tras la dosis ocular máxima recomendada en seres humanos.

14 Información farmacéutica**Incompatibilidades**

No corresponde.

Precauciones especiales de conservación

~~Este producto debe ser almacenado a no más de 30°C.~~ De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

Precauciones especiales de eliminación

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.