



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **9 6 1 4**

BUENOS AIRES, **1 2 NOV 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009908-15-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DUOTRAV / TRAVOPROST - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, TRAVOPROST 0,004% - TIMOLOL 0,5%, aprobada por Certificado Nº 53.378.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

lp.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **9 6 1 4**

Que a fojas 158 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DUOTRAV / TRAVOPROST - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, TRAVOPROST 0,004% - TIMOLOL 0,5%, aprobada por Certificado N° 53.378 y Disposición N° 6844/06, propiedad de la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 46 a 99.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6844/06 los prospectos autorizados por las fojas 46 a 54 y 73 a 81, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **9 6 1 4**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.378 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009908-15-7

DISPOSICIÓN Nº **9 6 1 4**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9614** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.378 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: DUOTRAV / TRAVOPROST - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, TRAVOPROST 0,004% - TIMOLOL 0,5%.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6844/06.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015728-06-0.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|----------------------------------|--|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 2267/12. | Prospectos de fs. 46 a 99, corresponde desglosar de fs. 46 a 54 y 73 a 81. |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado

Rp.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

de Autorización Nº 53.378 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de **12 NOV 2015**

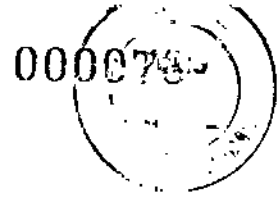
Expediente Nº 1-0047-0000-009908-15-7

DISPOSICIÓN Nº **9 6 1 4**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

9614



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

DUOTRAV*
Travoprost 0,004%
Timolol 0,5%

Solución Oftálmica Estéril

12 NOV 2015

Industria Belga

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN: Cada mL contiene: **Activo:** 0,04 mg de Travoprost y 6,8 mg de maleato de Timolol (equivalente a 5 mg de Timolol base). **Conservante:** poliquaternio-1 (POLYQUAD) al 0,001%. **Excipientes:** Manitol 3 mg, propilenglicol 7,5 mg, polioxil 40-aceite de castor hidrogenado (HCO-40) 1 mg, ácido bórico 3 mg, cloruro de sodio 2,5 mg, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajustar el pH 6,8) y agua purificada csp 1 mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Reducción de la presión intraocular (PIO).

INDICACIONES TERAPEUTICAS: Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes tópicos o análogos de prostaglandinas (Ver sección Propiedades farmacodinámicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

DUOTRAV* Solución Oftálmica contiene dos sustancias activas: travoprost y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular mediante mecanismos de acción complementarios y la combinación de sus efectos produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cada uno de los componentes por separado.

Travoprost, un análogo de la prostaglandina F_{2α}, es un agonista completo muy selectivo. Posee una elevada afinidad por el receptor PF de prostaglandinas y reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso a través de las vías malla trabecular y uveoscleral. La reducción de la PIO en humanos se inicia aproximadamente 2 horas tras la administración y el efecto máximo se alcanza después de 12 horas. La reducción significativa de la presión intraocular puede mantenerse con una dosis única durante períodos superiores a 24 horas.

Timolol es un fármaco bloqueante adrenérgico no selectivo que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, actividad depresora directa del miocardio o actividad estabilizadora de membrana. Los estudios en humanos con tonografía y fluorofotometría sugieren que su acción predominante se relaciona con reducción de la formación de humor acuoso y con un leve incremento del flujo de salida.

Farmacología secundaria

Travoprost aumentó significativamente el flujo sanguíneo de la papila óptica en conejos tras 7 días de administración oftálmica ocular (1,4 microgramos, una vez al día).

DUOTRAV* preservado con poliquaternio-1 indujo toxicidad mínima de la superficie ocular, comparado con el colirio preservado con cloruro de benzalconio, en células cultivadas de córnea humana y tras la administración oftálmica ocular a conejos.

ALCONO BE FARMACIOS ARGENTINA S.A.

DIRECCIÓN TÉCNICA Y CONTROLADA

9614

Efectos farmacodinámicosEfectos clínicos

En un estudio clínico controlado de 12 meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de DUOTRAV* Solución Oftálmica administrado una vez al día por la mañana, fue de 8 a 10 mmHg. La no inferioridad de DUOTRAV* frente a latanoprost 50 microgramos/ml + timolol 5 mg/ml respecto a la reducción media de la PIO se demostró en todas las visitas y en todos los distintos tiempos.

En un ensayo clínico controlado, de 3 meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 27 a 30 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de DUOTRAV* administrado una vez al día por la mañana fue de 9 a 12 mmHg y fue hasta 2 mmHg superior al de travoprost 40 microgramos/ml administrado una vez al día por la noche y 2 a 3 mmHg superior al de timolol 5 mg/ml administrado dos veces al día. Se observó una reducción estadísticamente superior en la PIO media de la mañana (8AM - 24 horas después de la última dosis de DUOTRAV*) en comparación con travoprost en todas las visitas a lo largo del ensayo.

En dos ensayos clínicos controlados, de tres meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 23 a 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de DUOTRAV* administrado una vez al día por la mañana fue de 7 a 9 mmHg. Las reducciones de la PIO media fueron no inferiores, aunque numéricamente más bajas, que las alcanzadas con el tratamiento concomitante con travoprost 40 microgramos/ml administrado una vez al día por la noche y timolol 5 mg/ml administrado una vez al día por la mañana.

En un ensayo clínico controlado de 6 semanas, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 24 a 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de DUOTRAV* (preservado con policuaternio-1), administrado una vez al día por la mañana, fue de 8 mmHg y equivalente al de DUOTRAV* (preservado con cloruro de benzalconio).

En estos ensayos los criterios de inclusión fueron comunes a excepción del criterio de la PIO basal y de la respuesta al tratamiento previo de la PIO. En el desarrollo clínico de DUOTRAV* se incluyeron pacientes no tratados previamente y pacientes en tratamiento. La respuesta insuficiente a la monoterapia no fue un criterio de inclusión.

Los datos existentes sugieren que la administración por la noche podría tener algunas ventajas en la reducción de la PIO media. Cuando se recomienda la administración por la mañana en vez de por la noche, se debería considerar la comodidad del el paciente y la probabilidad de cumplimiento del tratamiento.

Propiedades farmacocinéticasAbsorción

Travoprost y timolol se absorben a través de la córnea. Travoprost es un profármaco en forma de éster que se hidroliza rápidamente a ácido libre activo en la córnea. Después de administrar DUOTRAV* PQ una vez al día en sujetos sanos (N = 22) durante 5 días, travoprost ácido libre no fue cuantificable en muestras de plasma de la mayoría de los sujetos (94,4%) y, por lo general, no fue detectable en ninguna de las muestras una hora después de la administración. Las concentraciones oscilaron desde 0,01 a 0,03 ng/ml cuando pudieron valorarse (límite de cuantificación del método $\geq 0,01$ ng/ml). Tras la administración de DUOTRAV* una vez al día, el estado estacionario medio de timolol C_{max} fue de 1,34 ng/ml y la T_{max} fue aproximadamente de 0,69 horas.

ALCO... S.A.

S.A.

9614

Distribución:

Después de la administración oftálmica de DUOTRAV* Solución Oftálmica, travoprost ácido libre puede determinarse en el humor acuoso de animales durante las primeras horas y en el plasma humano únicamente durante la primera hora. Timolol puede determinarse en el humor acuoso humano después de la administración oftálmica de timolol y en el plasma durante hasta 12 horas posteriores de la administración oftálmica de DUOTRAV*.

Biotransformación

La metabolización es la principal vía de eliminación de travoprost y del ácido libre activo. Las vías sistémicas de metabolización son paralelas a las de la prostaglandina endógena F_{2α} las cuales se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxilo y lisis β-oxidativa de la parte superior de la cadena.

Timolol se metaboliza por dos vías. Una vía produce una cadena lateral de etanolamina en el anillo de tiadiazol y la otra forma una cadena lateral etanólica en el nitrógeno morfolínico y una segunda cadena lateral similar con un grupo carbonilo adyacente al nitrógeno. La t_{1/2} plasmática de timolol después de la administración oftálmica de DUOTRAV* Solución Oftálmica es de 4 horas.

Excreción

Travoprost ácido libre y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Menos del 2% de una dosis oftálmica de travoprost se recuperó en orina como ácido libre. Timolol y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 20% de una dosis de timolol se excreta inalterado en la orina y el resto se excreta, también en orina, en forma de metabolitos.

Datos de seguridad preclínica

En monos, la administración de DUOTRAV* Solución Oftálmica dos veces al día mostró inducir un aumento de la fisura palpebral y aumentar la pigmentación del iris de forma similar a la observada con la administración oftálmica de prostanoides.

Travoprost

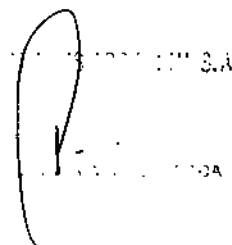
La administración ocular tópica de travoprost en monos a concentraciones de hasta 0,012% en el ojo derecho, dos veces al día durante un año, no provocó toxicidad sistémica.

Se han realizado estudios de toxicidad reproductiva con travoprost por vía sistémica en ratas, ratones y conejos. Los hallazgos de embriofetotoxicidad temprana, pérdida tras implantación y fetotoxicidad se relacionan con la actividad agonista del receptor PF del útero. En ratas gestantes, la administración sistémica de travoprost a dosis de más de 200 veces la dosis clínica durante el período de organogénesis dio lugar a un aumento en la incidencia de malformaciones. Se detectaron niveles bajos de radioactividad en el líquido amniótico y en los tejidos fetales de ratas gestantes a las que se administró ³H-travoprost. Los estudios de reproducción y desarrollo han mostrado un potente efecto sobre la pérdida fetal, con un elevado índice en ratas y ratones (180 pg/ml y 30 pg/ml plasmáticos, respectivamente) a exposiciones de 1,2 a 6 veces la exposición clínica (hasta 25 pg/ml).

Timolol

Datos preclínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis múltiple, genotoxicidad y potencial carcinogénico, revelaron que timolol no presenta especial riesgo en humanos. Estudios de toxicidad reproductiva sobre la reproducción con timolol mostraron osificación fetal retardada en ratas sin efectos adversos en el desarrollo posnatal (7.000 veces la dosis clínica) y un incremento de resorción fetal en conejos (14.000 veces la dosis clínica).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:Posología





Uso en adultos, incluidos ancianos

La dosis es de una gota de DUOTRAV* Solución Oftálmica una vez al día en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) por la mañana o por la noche. Debe administrarse cada día a la misma hora.

Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota diaria en el(los) ojo(s) afectado(s).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática y renal

No se han realizado estudios con DUOTRAV* Solución Oftálmica, ni con timolol 5 mg/ml colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Travoprost ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan sólo 14 ml/min). No fue necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática o renal necesiten ajustar la dosis de DUOTRAV* (ver Sección Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la eficacia y seguridad de DUOTRAV* Solución Oftálmica en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oftálmica

El paciente debe retirar el envoltorio protector inmediatamente antes de la primera utilización. Para evitar la contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.

Se recomienda la oclusión del conducto nasolagrimal o cerrar el párpado suavemente tras la administración, por 2 minutos. Esto puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y provocar una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

Si se estuviera utilizando más de un medicamento tópico, se deben administrar los medicamentos con una separación mínima de 5 minutos (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cuando cambia otro medicamento oftálmico antiglaucoma por DUOTRAV*, se debe interrumpir la administración del otro medicamento y comenzar a utilizar DUOTRAV* al día siguiente.

Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de DUOTRAV* y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de colocarse las lentes de contacto.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo enfermo, incluyendo bloqueo sinoatrial, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente o shock cardiogénico.

ADVERTENCIAS

Generales

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA S. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

- Al igual que otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, Travoprost y Timolol se absorben por vía sistémica. Debido al componente de bloqueo beta adrenérgico, en Timolol oftálmico, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas que se observan con los agentes betabloqueantes adrenérgicos sistémicos.

Trastornos cardíacos:

- En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo: enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal y falla cardíaca) e hipotensión, la terapia con beta bloqueadores debe ser críticamente evaluada y debe considerarse la terapia con otros principios activos. Pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser monitoreados en cuanto a signos de deterioro de estas enfermedades, así como reacciones adversas.

Trastornos vasculares:

- Pacientes con severos trastornos o problemas del sistema circulatorio periféricos (por ejemplo formas severas de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud) deben tratarse con cuidado.

Trastornos Respiratorios:

- Reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a espasmo bronquial en pacientes con asma se reportaron luego de la administración de algunos beta bloqueantes oftálmicos.

Hipoglucemia/Diabetes:

- Deben administrarse beta bloqueantes con precaución a pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o a pacientes con diabetes lábil, ya que los beta bloqueantes pueden enmascarar los síntomas y los signos de la hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo:

- Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular:

- Los agentes bloqueantes beta adrenérgicos han sido reportados como potenciadores de debilidad muscular consistentes con ciertos síntomas de miastenia (por ej: diplopía, ptosis y debilidad generalizados).

Otros agentes beta bloqueantes:

- El efecto en la presión intraocular o los efectos conocidos de bloqueo beta sistémico pueden exacerbarse cuando se administra Timolol a los pacientes que ya están recibiendo un agente sistémico de beta bloqueo. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca. No se recomienda el uso de dos agentes tópicos de bloqueo beta adrenérgicos (vea Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Reacciones anafilácticas:

- Mientras los pacientes reciben beta bloqueantes, los pacientes con historial de atopía o un historial de reacción anafiláctica severa a una variedad de alérgenos, pueden ser más reactivos al desafío repetido de tales alérgenos y no presentar respuesta a la dosis usual de adrenalina usada para tratar las reacciones anafilácticas.

Efectos oculares:

- Travoprost puede cambiar gradualmente el color de ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) en los melanocitos. Previo a la institución del

Handwritten text and signature in the bottom right corner, possibly including a name and date.

tratamiento es necesario informar a los pacientes sobre la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El cambio en el color del iris ocurre lentamente y puede no observarse por meses y años.

- También se ha reportado oscurecimiento periorbital y/o de la piel de los párpados asociado al uso de Travoprost.

- Travoprost puede gradualmente cambiar las pestañas en el/los ojo/s tratados; estos cambios incluyen largo, grosor, pigmentación y/o número de pestañas.

- Se reportó edema macular durante el tratamiento con análogos de prostaglandina F2a. Usar Travoprost con precaución en pacientes afáquicos, pacientes pseudoafáquicos con la cápsula posterior del cristalino desgarrada o lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.

- DUOTRAV* Solución Oftálmica debe usarse con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa, así como en pacientes con predisposición a factores de riesgo de uveítis.

- Se observaron cambios periorbitales y cambios en párpados incluyendo hundimiento del surco de los párpados con la administración de análogos de prostaglandina.

- Se reportó desprendimiento coroideo con la administración de terapia supresora de acuosos (por ej: Timolol, Acetazolamida) tras los procedimientos de filtración.

Anestesia Quirúrgica:

- Las preparaciones oftalmológicas de beta bloqueadores pueden bloquear los efectos de beta agonistas sistémicos como por ejemplo de la adrenalina. El anestesista debe ser informado cuando los pacientes se encuentran recibiendo Timolol.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de DUOTRAV* en la fertilidad humana. Estudios en animales demostraron que travoprost o timolol no tienen efecto sobre la fertilidad a dosis de más de 250 veces la máxima dosis oftálmica recomendada en humanos.

Embarazo:

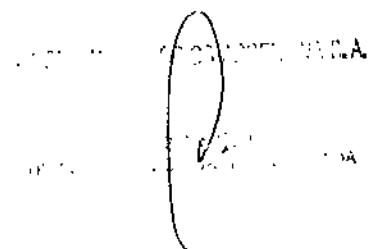
No hay ninguno o solo hay una cantidad limitada de datos del uso de DUOTRAV* solución oftálmica o de los componentes individuales en mujeres embarazadas. Estudios en animales con Travoprost mostraron toxicidad reproductiva. Estudios epidemiológicos no revelaron efectos de malformaciones pero muestran un riesgo de retardo del crecimiento intrauterino, cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Los demás signos y síntomas del beta bloqueo (por ej: bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) se observaron en el neonato cuando el beta bloqueante sistémico fue administrado a la madre hasta el alumbramiento.

DUOTRAV* solución oftálmica no debe ser usada durante el embarazo, excepto que sea claramente necesario. Sin embargo, si se administra DUOTRAV* solución oftálmica durante el embarazo hasta el momento del alumbramiento, el neonato debe ser cuidadosamente monitoreado durante los primeros días de vida.

Lactancia

Se desconoce si travoprost gotas para los ojos es excretado en la leche materna humana. Los beta bloqueantes son excretados en la leche materna y con la probabilidad de causar serios efectos indeseados en la lactancia del bebé.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinaria.

9614

000079



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- Fue reportado beta bloqueo sistémico potenciado (por ej: pulso cardíaco disminuido, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (por ej: quinidina, fluoxetina, paroxetina) y Timolol.
- Un posible efecto aditivo causante de hipotensión y/o bradicardia marcada puede producirse cuando una solución de beta bloqueante oftálmica es administrada concomitantemente con bloqueadores de canal de calcio por vía oral, agentes de bloqueo beta adrenérgico, antiarrítmicos (incluso amidarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos.
- Los beta bloqueantes pueden disminuir la respuesta a adrenalina usada para tratar reacciones anafilácticas. Debe utilizarse con precaución especial en pacientes con un historial de atopia o anafilaxis (Ver Advertencias).
- En algunas ocasiones fueron reportados episodios de midriasis como resultado del uso concomitante de beta bloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante los estudios clínicos con DUOTRAV* solución oftálmica y están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERIFICADA FÓRMULA Y APROBADA
DIRECCIÓN TÉCNICA Y APROBADA

9614



DUOTRAV* (preservado con policuaternio-1)

| Clasificación de órganos y sistemas | MedDRA término preferido (v.15.1) | |
|--|-----------------------------------|--|
| Trastornos del sistema inmune | Poco frecuentes | Hipersensibilidad |
| Trastornos del sistema nervioso | Poco frecuentes | Mareo, cefalea |
| Trastornos oculares | Muy Frecuentes | Hiperemia ocular |
| | Frecuentes | Queratitis punteada, visión borrosa, ojo seco, dolor ocular, prurito ocular, disconfort ocular, irritación ocular |
| | Poco frecuentes | Queratitis, iritis, conjuntivitis, inflamación de la cámara anterior, blefaritis, fotofobia, agudeza visual reducida, astenopia, hinchazón de los ojos, lagrimeo aumentado, eritema del párpado, crecimiento de las pestañas |
| | Raras | Erosión corneal, meibomianitis, hemorragia conjuntival, costras en el margen del párpado, triquiasis, distiquiasis |
| Trastornos cardíacos | Poco Frecuentes | Bradicardia |
| Trastornos vasculares | Pocos frecuentes | Hipertensión, hipotensión |
| Trastornos Respiratorios, torácicos, y mediastinales | Poco Frecuentes | Disnea |
| | Raras | Disfonía, broncoespasmo, tos, irritación de la garganta |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Poco frecuentes | Dermatitis por contacto, hipertrichosis, hiperpigmentación de la piel |
| | Raras | Urticaria, decoloración de la piel |

Reacciones adversas adicionales identificadas a través de la vigilancia post comercialización incluyen las siguientes. No es posible estimar las frecuencias a partir de los datos disponibles.

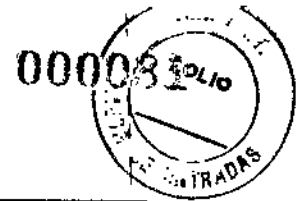
| Clasificación Órgano Sistema | Termino preferido MedDRA (v.15.1) |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| Trastornos psiquiátricos | Depresión |
| Trastornos oculares | Edema macular, ptosis palpebral |
| Trastornos cardíacos | Dolor en el pecho, palpitaciones |
| Trastornos vasculares | Edema periférico |
| Trastornos gastrointestinales | Disgeusia |

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA R. CIMI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



9614



| | |
|--|----------|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediatinales | Asma |
| Desordenes de la piel y tejido subcutáneo | Alopecia |

SOBREDOSIS:

Ninguna reacción específica se espera de una sobredosis ocular del producto. Los síntomas más comunes de sobredosis sistémica de bloqueo beta sistémico son bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.

Si se produce una sobredosis con ingestión accidental el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: Gallo 1330, CABA, T.E.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: Av. Marconi y Pte. Illia – El Palomar – Partido de Morón. TE: (011) 4654-6648 – 4658-7777

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

Para uso tópico ocular únicamente.

No usar si la banda de seguridad en la tapa está ausente o dañada.

Tapar después de usar.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

Conservar entre 2°C y 25°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

PRESENTACION:

DUOTRAV* Solución Oftálmica se presenta en envases "DROP-TAINER*" (cuentagotas oftálmico) de Alcon, con 2,5 mL.

Fabricado por:

ALCON-COUVREUR. Rijksweg 14, B-2870 Puurs – Bélgica
Industria Belga

Importado y distribuido por:

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.
Au. Panamericana 28047, Don Torcuato, As. As., Argentina.
Directora Técnica: Verónica B. Cini
Servicio de Atención al Cliente 0800-555-4585

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 53.378

VENTA BAJO RECETA

*Marca de Novartis

©2015 Novartis

Fecha de última Revisión:

TDOC-0014050_version 2.0, Effective Date 25.feb.13

Este prospecto también se aplica a las presentaciones no comercializadas 5 mL.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

9 6 1 4



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

DUOTRAV*
Travoprost 0,004%
Timolol 0,5%

Solución Oftálmica Estéril

Industria Estadounidense

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN: Cada mL contiene: **Activo:** 0,04 mg de Travoprost y 6,8 mg de maleato de Timolol (equivalente a 5 mg de Timolol base). **Conservante:** policuaternio-1 (POLYQUAD) al 0,001%. **Excipientes:** Manitol 3 mg, propilenglicol 7,5 mg, polioxil 40-aceite de castor hidrogenado (HCO-40) 1 mg, ácido bórico 3 mg, cloruro de sodio 2,5 mg, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajustar el pH 6,8) y agua purificada csp 1 mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Reducción de la presión intraocular (PIO).

INDICACIONES TERAPEUTICAS: Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes tópicos o análogos de prostaglandinas (Ver sección Propiedades farmacodinámicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

DUOTRAV* Solución Oftálmica contiene dos sustancias activas: travoprost y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular mediante mecanismos de acción complementarios y la combinación de sus efectos produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cada uno de los componentes por separado.

Travoprost, un análogo de la prostaglandina F_{2α}, es un agonista completo muy selectivo. Posee una elevada afinidad por el receptor PF de prostaglandinas y reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso a través de las vías malla trabecular y uveoscleral. La reducción de la PIO en humanos se inicia aproximadamente 2 horas tras la administración y el efecto máximo se alcanza después de 12 horas. La reducción significativa de la presión intraocular puede mantenerse con una dosis única durante períodos superiores a 24 horas.

Timolol es un fármaco bloqueante adrenérgico no selectivo que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, actividad depresora directa del miocardio o actividad estabilizadora de membrana. Los estudios en humanos con tonografía y fluorofotometría sugieren que su acción predominante se relaciona con reducción de la formación de humor acuoso y con un leve incremento del flujo de salida.

Farmacología secundaria

Travoprost aumentó significativamente el flujo sanguíneo de la papila óptica en conejos tras 7 días de administración oftálmica ocular (1,4 microgramos, una vez al día).

DUOTRAV* preservado con policuaternio-1 indujo toxicidad mínima de la superficie ocular, comparado con el colirio preservado con cloruro de benzalconio, en células cultivadas de córnea humana y tras la administración oftálmica ocular a conejos.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO

Efectos farmacodinámicos

Efectos clínicos

En un estudio clínico controlado de 12 meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de DUOTRAV* Solución Oftálmica administrado una vez al día por la mañana, fue de 8 a 10 mmHg. La no inferioridad de DUOTRAV* frente a latanoprost 50 microgramos/ml + timolol 5 mg/ml respecto a la reducción media de la PIO se demostró en todas las visitas y en todos los distintos tiempos.

En un ensayo clínico controlado, de 3 meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 27 a 30 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de DUOTRAV* administrado una vez al día por la mañana fue de 9 a 12 mmHg y fue hasta 2 mmHg superior al de travoprost 40 microgramos/ml administrado una vez al día por la noche y 2 a 3 mmHg superior al de timolol 5 mg/ml administrado dos veces al día. Se observó una reducción estadísticamente superior en la PIO media de la mañana (8AM - 24 horas después de la última dosis de DUOTRAV*) en comparación con travoprost en todas las visitas a lo largo del ensayo.

En dos ensayos clínicos controlados, de tres meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 23 a 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de DUOTRAV* administrado una vez al día por la mañana fue de 7 a 9 mmHg. Las reducciones de la PIO media fueron no inferiores, aunque numéricamente más bajas, que las alcanzadas con el tratamiento concomitante con travoprost 40 microgramos/ml administrado una vez al día por la noche y timolol 5 mg/ml administrado una vez al día por la mañana.

En un ensayo clínico controlado de 6 semanas, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 24 a 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de DUOTRAV* (preservado con policuaternio-1), administrado una vez al día por la mañana, fue de 8 mmHg y equivalente al de DUOTRAV* (preservado con cloruro de benzalconio).

En estos ensayos los criterios de inclusión fueron comunes a excepción del criterio de la PIO basal y de la respuesta al tratamiento previo de la PIO. En el desarrollo clínico de DUOTRAV* se incluyeron pacientes no tratados previamente y pacientes en tratamiento. La respuesta insuficiente a la monoterapia no fue un criterio de inclusión.

Los datos existentes sugieren que la administración por la noche podría tener algunas ventajas en la reducción de la PIO media. Cuando se recomienda la administración por la mañana en vez de por la noche, se debería considerar la comodidad del paciente y la probabilidad de cumplimiento del tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Travoprost y timolol se absorben a través de la córnea. Travoprost es un profármaco en forma de éster que se hidroliza rápidamente a ácido libre activo en la córnea. Después de administrar DUOTRAV* PQ una vez al día en sujetos sanos (N = 22) durante 5 días, travoprost ácido libre no fue cuantificable en muestras de plasma de la mayoría de los sujetos (94,4%) y, por lo general, no fue detectable en ninguna de las muestras una hora después de la administración. Las concentraciones oscilaron desde 0,01 a 0,03 ng/ml cuando pudieron valorarse (límite de cuantificación del método $\geq 0,01$ ng/ml). Tras la administración de DUOTRAV* una vez al día, el estado estacionario medio de timolol C_{max} fue de 1,34 ng/ml y la T_{max} fue aproximadamente de 0,69 horas.



ALCO FARMACIA S.A.

RECEIVED

Distribución:

Después de la administración oftálmica de DUOTRAV* Solución Oftálmica, travoprost ácido libre puede determinarse en el humor acuoso de animales durante las primeras horas y en el plasma humano únicamente durante la primera hora. Timolol puede determinarse en el humor acuoso humano después de la administración oftálmica de timolol y en el plasma durante hasta 12 horas posteriores de la administración oftálmica de DUOTRAV*.

Biotransformación

La metabolización es la principal vía de eliminación de travoprost y del ácido libre activo. Las vías sistémicas de metabolización son paralelas a las de la prostaglandina endógena F_{2α} las cuales se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxilo y lisis β-oxidativa de la parte superior de la cadena.

Timolol se metaboliza por dos vías. Una vía produce una cadena lateral de etanolamina en el anillo de tiadiazol y la otra forma una cadena lateral etanólica en el nitrógeno morfolínico y una segunda cadena lateral similar con un grupo carbonilo adyacente al nitrógeno. La t_{1/2} plasmática de timolol después de la administración oftálmica de DUOTRAV* Solución Oftálmica es de 4 horas.

Excreción

Travoprost ácido libre y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Menos del 2% de una dosis oftálmica de travoprost se recuperó en orina como ácido libre. Timolol y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 20% de una dosis de timolol se excreta inalterado en la orina y el resto se excreta, también en orina, en forma de metabolitos.

Datos de seguridad preclínica

En monos, la administración de DUOTRAV* Solución Oftálmica dos veces al día mostró inducir un aumento de la fisura palpebral y aumentar la pigmentación del iris de forma similar a la observada con la administración oftálmica de prostanoides.

Travoprost

La administración ocular tópica de travoprost en monos a concentraciones de hasta 0,012% en el ojo derecho, dos veces al día durante un año, no provocó toxicidad sistémica.

Se han realizado estudios de toxicidad reproductiva con travoprost por vía sistémica en ratas, ratones y conejos. Los hallazgos de embriofetalidad temprana, pérdida tras implantación y fetotoxicidad se relacionan con la actividad agonista del receptor PF del útero. En ratas gestantes, la administración sistémica de travoprost a dosis de más de 200 veces la dosis clínica durante el período de organogénesis dio lugar a un aumento en la incidencia de malformaciones. Se detectaron niveles bajos de radioactividad en el líquido amniótico y en los tejidos fetales de ratas gestantes a las que se administró ³H-travoprost. Los estudios de reproducción y desarrollo han mostrado un potente efecto sobre la pérdida fetal, con un elevado índice en ratas y ratones (180 pg/ml y 30 pg/ml plasmáticos, respectivamente) a exposiciones de 1,2 a 6 veces la exposición clínica (hasta 25 pg/ml).

Timolol

Datos preclínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis múltiple, genotoxicidad y potencial carcinogénico, revelaron que timolol no presenta especial riesgo en humanos. Estudios de toxicidad reproductiva sobre la reproducción con timolol mostraron osificación fetal retardada en ratas sin efectos adversos en el desarrollo posnatal (7.000 veces la dosis clínica) y un incremento de resorción fetal en conejos (14.000 veces la dosis clínica).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:Posología

ALFONSO GARCÍA RODRÍGUEZ, S.A.

DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS

9614



Uso en adultos, incluidos ancianos

La dosis es de una gota de DUOTRAV* Solución Oftálmica una vez al día en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) por la mañana o por la noche. Debe administrarse cada día a la misma hora.

Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota diaria en el(los) ojo(s) afectado(s).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática y renal

No se han realizado estudios con DUOTRAV* Solución Oftálmica, ni con timolol 5 mg/ml colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Travoprost ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan sólo 14 ml/min). No fue necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática o renal necesiten ajustar la dosis de DUOTRAV* (ver Sección Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la eficacia y seguridad de DUOTRAV* Solución Oftálmica en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oftálmica

El paciente debe retirar el envoltorio protector inmediatamente antes de la primera utilización. Para evitar la contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.

Se recomienda la oclusión del conducto nasolagrimal o cerrar el párpado suavemente tras la administración, por 2 minutos. Esto puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y provocar una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

Si se estuviera utilizando más de un medicamento tópico, se deben administrar los medicamentos con una separación mínima de 5 minutos (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cuando cambia otro medicamento oftálmico antiglaucoma por DUOTRAV*, se debe interrumpir la administración del otro medicamento y comenzar a utilizar DUOTRAV* al día siguiente.

Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de DUOTRAV* y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de colocarse las lentes de contacto.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo enfermo, incluyendo bloqueo sinoatrial, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente o shock cardiogénico.

ADVERTENCIAS

Generales

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VENUELA, 10 DE JUNIO DE 2011
DIRECCIÓN TÉCNICA Y REGULADA

- Al igual que otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, Travoprost y Timolol se absorben por vía sistémica. Debido al componente de bloqueo beta adrenérgico, en Timolol oftálmico, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas que se observan con los agentes betabloqueantes adrenérgicos sistémicos.

Trastornos cardíacos:

- En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo: enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal y falla cardíaca) e hipotensión, la terapia con beta bloqueadores debe ser críticamente evaluada y debe considerarse la terapia con otros principios activos. Pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser monitoreados en cuanto a signos de deterioro de estas enfermedades, así como reacciones adversas.

Trastornos vasculares:

- Pacientes con severos trastornos o problemas del sistema circulatorio periféricos (por ejemplo formas severas de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud) deben tratarse con cuidado.

Trastornos Respiratorios:

- Reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a espasmo bronquial en pacientes con asma se reportaron luego de la administración de algunos beta bloqueantes oftálmicos.

Hipoglucemia/Diabetes:

- Deben administrarse beta bloqueantes con precaución a pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o a pacientes con diabetes lábil, ya que los beta bloqueantes pueden enmascarar los síntomas y los signos de la hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo:

- Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular:

- Los agentes bloqueantes beta adrenérgicos han sido reportados como potenciadores de debilidad muscular consistentes con ciertos síntomas de miastenia (por ej: diplopía, ptosis y debilidad generalizados).

Otros agentes beta bloqueantes:

- El efecto en la presión intraocular o los efectos conocidos de bloqueo beta sistémico pueden exacerbarse cuando se administra Timolol a los pacientes que ya están recibiendo un agente sistémico de beta bloqueo. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca. No se recomienda el uso de dos agentes tópicos de bloqueo beta adrenérgicos (vea Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Reacciones anafilácticas:

- Mientras los pacientes reciben beta bloqueantes, los pacientes con historial de atopía o un historial de reacción anafiláctica severa a una variedad de alérgenos, pueden ser más reactivos al desafío repetido de tales alérgenos y no presentar respuesta a la dosis usual de adrenalina usada para tratar las reacciones anafilácticas.

Efectos oculares:

- Travoprost puede cambiar gradualmente el color de ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) en los melanocitos. Previo a la institución del

RECIBIDO POR MEDICINA SA
VIAJES Y TURISMO
10/10/10

tratamiento es necesario informar a los pacientes sobre la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El cambio en el color del iris ocurre lentamente y puede no observarse por meses y años.

- También se ha reportado oscurecimiento periorbital y/o de la piel de los párpados asociado al uso de Travoprost.

- Travoprost puede gradualmente cambiar las pestañas en el/los ojo/s tratados; estos cambios incluyen largo, grosor, pigmentación y/o número de pestañas.

- Se reportó edema macular durante el tratamiento con análogos de prostaglandina F2a. Usar Travoprost con precaución en pacientes afáquicos, pacientes pseudoafáquicos con la cápsula posterior del cristalino desgarrada o lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.

- DUOTRAV* Solución Oftálmica debe usarse con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa, así como en pacientes con predisposición a factores de riesgo de uveítis.

- Se observaron cambios periorbitales y cambios en párpados incluyendo hundimiento del surco de los párpados con la administración de análogos de prostaglandina.

- Se reportó desprendimiento coroideo con la administración de terapia supresora de acuosos (por ej: Timolol, Acetazolamida) tras los procedimientos de filtración.

Anestesia Quirúrgica:

- Las preparaciones oftalmológicas de beta bloqueadores pueden bloquear los efectos de beta agonistas sistémicos como por ejemplo de la adrenalina. El anestesista debe ser informado cuando los pacientes se encuentran recibiendo Timolol.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de DUOTRAV* en la fertilidad humana. Estudios en animales demostraron que travoprost o timolol no tienen efecto sobre la fertilidad a dosis de más de 250 veces la máxima dosis oftálmica recomendada en humanos.

Embarazo:

No hay ninguno o solo hay una cantidad limitada de datos del uso de DUOTRAV* solución oftálmica o de los componentes individuales en mujeres embarazadas. Estudios en animales con Travoprost mostraron toxicidad reproductiva. Estudios epidemiológicos no revelaron efectos de malformaciones pero muestran un riesgo de retardo del crecimiento intrauterino, cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Los demás signos y síntomas del beta bloqueo (por ej: bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) se observaron en el neonato cuando el beta bloqueante sistémico fue administrado a la madre hasta el alumbramiento.

DUOTRAV* solución oftálmica no debe ser usada durante el embarazo, excepto que sea claramente necesario. Sin embargo, si se administra DUOTRAV* solución oftálmica durante el embarazo hasta el momento del alumbramiento, el neonato debe ser cuidadosamente monitoreado durante los primeros días de vida.

Lactancia

Se desconoce si travoprost gotas para los ojos es excretado en la leche materna humana. Los beta bloqueantes son excretados en la leche materna y con la probabilidad de causar serios efectos indeseados en la lactancia del bebé.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinaria.

9614



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- Fue reportado beta bloqueo sistémico potenciado (por ej: pulso cardíaco disminuido, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (por ej: quinidina, fluoxetina, paroxetina) y Timolol.
- Un posible efecto aditivo causante de hipotensión y/o bradicardia marcada puede producirse cuando una solución de beta bloqueante oftálmica es administrada concomitantemente con bloqueadores de canal de calcio por vía oral, agentes de bloqueo beta adrenérgico, antiarrítmicos (incluso amidarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos.
- Los beta bloqueantes pueden disminuir la respuesta a adrenalina usada para tratar reacciones anafilácticas. Debe utilizarse con precaución especial en pacientes con un historial de atopia o anafilaxis (Ver Advertencias).
- En algunas ocasiones fueron reportados episodios de midriasis como resultado del uso concomitante de beta bloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante los estudios clínicos con DUOTRAV* solución oftálmica y están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

9614



DUOTRAV* (preservado con policuaternio-1)

| Clasificación de órganos y sistemas | MedDRA término preferido (v.15.1) | |
|--|-----------------------------------|--|
| Trastornos del sistema inmune | Poco frecuentes | Hipersensibilidad |
| Trastornos del sistema nervioso | Poco frecuentes | Mareo, cefalea |
| Trastornos oculares | Muy Frecuentes | Hiperemia ocular |
| | Frecuentes | Queratitis punteada, visión borrosa, ojo seco, dolor ocular, prurito ocular, disconfort ocular, irritación ocular |
| | Poco frecuentes | Queratitis, iritis, conjuntivitis, inflamación de la cámara anterior, blefaritis, fotofobia, agudeza visual reducida, astenopia, hinchazón de los ojos, lagrimeo aumentado, eritema del párpado, crecimiento de las pestañas |
| | Raras | Erosión corneal, meibomianitis, hemorragia conjuntival, costras en el margen del párpado, triquiasis, distiquiasis |
| Trastornos cardiacos | Poco Frecuentes | Bradycardia |
| Trastornos vasculares | Pocos frecuentes | Hipertensión, hipotensión |
| Trastornos Respiratorios, torácicos, y mediastinales | Poco Frecuentes | Disnea |
| | Raras | Disfonía, broncoespasmo, tos, irritación de la garganta |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Poco frecuentes | Dermatitis por contacto, hipertrichosis, hiperpigmentación de la piel |
| | Raras | Urticaria, decoloración de la piel |

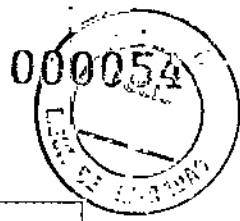
Reacciones adversas adicionales identificadas a través de la vigilancia post comercialización incluyen las siguientes. No es posible estimar las frecuencias a partir de los datos disponibles.

| Clasificación Órgano Sistema | Termino preferido MedDRA (v.15.1) |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| Trastornos psiquiátricos | Depresión |
| Trastornos oculares | Edema macular, ptosis palpebral |
| Trastornos cardiacos | Dolor en el pecho, palpitaciones |
| Trastornos vasculares | Edema periférico |
| Trastornos gastrointestinales | Disgeusia |

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

 VERÓNICA B. CINI
 DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

9614



| | |
|--|----------|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediatinales | Asma |
| Desordenes de la piel y tejido subcutáneo | Alopecia |

SOBREDOSIS:

Ninguna reacción específica se espera de una sobredosis ocular del producto. Los síntomas más comunes de sobredosis sistémica de bloqueo beta sistémico son bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.

Si se produce una sobredosis con ingestión accidental el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: Gallo 1330, CABA, T.E.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: Av. Marconi y Pte. Illia – El Palomar – Partido de Morón. TE: (011) 4654-6648 – 4658-7777

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

Para uso tópico ocular únicamente.

No usar si la banda de seguridad en la tapa está ausente o dañada.

Tapar después de usar.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

Conservar entre 2°C y 25°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

PRESENTACION:

DUOTRAV* Solución Oftálmica se presenta en envases "DROP-TAINER*" (cuentagotas oftálmico) de Alcon, con 2,5 mL.

Fabricado por:

ALCON LABORATORIES INC.

Fort Worth, Texas 76134, EE.UU.

Industria Estadounidense

Importado y distribuido por:

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

Au. Panamericana 28047, Don Torcuato, As. As., Argentina.

Directora Técnica: Verónica B. Cini

Servicio de Atención al Cliente 0800-555-4585

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 53.378

VENTA BAJO RECETA

*Marca de Novartis

©2015 Novartis

Fecha de última Revisión:

TDOC-0014050_version 2.0, Effective Date 25.feb.13

Este prospecto también se aplica a las presentaciones no comercializadas 5 mL.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.
VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA