



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2267

BUENOS AIRES, 19 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000159-12-7 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 (COMO TIMOLOL MALEATO), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, TRAVOPROST 0,004% - TIMOLOL 0,5%, aprobada por Certificado N° 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 N°: 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2267

Que a fojas 91 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR 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 (COMO TIMOLOL MALEATO), 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 22 a 54.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6844/06 los prospectos autorizados por las fojas 22 a 32, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2267

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.378 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000159-12-7

DISPOSICION N° 2267

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2.267**..... 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 (COMO TIMOLOL MALEATO), 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° 2580/11.-	Prospectos de fs. 22 a 54, corresponde desglosar de fs. 22 a 32.-

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.378 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 19 ABR 2012del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-000159-12-7

DISPOSICIÓN N°

2267

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

2267

JW

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 cornea humana y tras la administración oftálmica ocular a conejos.

4

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

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 = 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.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



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 $F_{2\alpha}$ 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 embrioletalidad 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).

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**PosologíaUso 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 especialesInsuficiencia 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 da administraciónVía 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. 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.

Asma bronquial, antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.

Bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente o shock cardiogénico.

Rinitis alérgica grave e hiperreactividad bronquial; distrofias corneales; hipersensibilidad a otros betabloqueantes.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA E. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:Efectos sistémicos

Al igual que otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, travoprost y timolol se absorben por vía sistémica. Debido al componente beta adrenérgico, timolol, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares que se observan con los agentes betabloqueantes adrenérgicos sistémicos. La insuficiencia cardíaca debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con timolol. En los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca grave se deben vigilar los signos de insuficiencia cardíaca y controlar la frecuencia del pulso. Después de la administración de maleato de timolol, se han notificado reacciones respiratorias y reacciones cardíacas, incluyendo muerte debida a broncoespasmo, en pacientes con asma y, rara vez, muerte relacionada con insuficiencia cardíaca. Los agentes betabloqueantes adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente aquellos con diabetes lábil) ya que los agentes betabloqueantes adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda. Pueden enmascarar también los signos de hipertiroidismo y causar el empeoramiento de la angina de Prinzmetal, trastornos circulatorios centrales y periféricos graves e hipotensión.

Las prostaglandinas y los análogos de las prostaglandinas son compuestos biológicamente activos que pueden absorberse a través de la piel. Las mujeres embarazadas o que estén tratando de quedar embarazadas deben tomar las precauciones necesarias para evitar el contacto directo con el contenido del frasco. En el caso improbable de contacto con una cantidad importante del contenido del frasco, límpiense de inmediato y minuciosamente la zona expuesta.

Reacciones anafilácticas

Mientras estén en tratamiento con betabloqueantes adrenérgicos, los pacientes con antecedentes de atopia o reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos, pueden no responder a la dosis habitual de adrenalina que se emplea para tratar las reacciones anafilácticas.

Tratamiento concomitante

Timolol puede interactuar con otros medicamentos (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cuando DuoTrav Solución Oftálmica se administra a pacientes que ya están recibiendo un fármaco betabloqueante oral, puede potenciarse el efecto sobre la presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos de bloqueo de los receptores beta.

No se recomienda la administración local de dos betabloqueantes adrenérgicos ni de dos prostaglandinas.

Efectos oculares

Travoprost puede modificar gradualmente el color del ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) de los melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento debe informarse a los pacientes acerca de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El tratamiento unilateral puede dar lugar a una heterocromía permanente. Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo sobre los melanocitos y sus consecuencias. El cambio de color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante meses o años. Esta alteración en el color del ojo se ha observado predominantemente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, marrón-azulado, marrón grisáceo, marrón amarillento y marrón verdoso; no obstante, también se ha observado en pacientes con ojos marrones. Generalmente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, aunque todo o parte del iris puede volverse más amarronado. No se ha observado incremento del pigmento marrón del iris tras interrumpir el tratamiento.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

En ensayos clínicos controlados se ha notificado que la utilización de travoprost está relacionada con la aparición de oscurecimiento de la piel periorbital y/o del párpado. *OX*
 Travoprost puede alterar gradualmente las pestañas del(de los) ojo(s) tratado(s); estos cambios se observaron en aproximadamente la mitad de los pacientes de los ensayos clínicos y consisten en: aumento de la longitud, grosor, pigmentación y/o número de pestañas. Actualmente se desconoce el mecanismo de los cambios en las pestañas y sus consecuencias a largo plazo.

Se ha observado que travoprost provoca un ligero aumento de la fisura palpebral en estudios con monos. No obstante, este efecto no se observó durante los estudios clínicos y se considera que es específico de la especie.

No se tiene experiencia con DuoTrav Solución Oftálmica en afecciones oculares inflamatorias, ni en glaucoma congénito, de ángulo estrecho, de ángulo cerrado, o neovascular y sólo se dispone de experiencia limitada en enfermedad ocular tiroidea, en glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo.

Se recomienda precaución cuando se utiliza DuoTrav en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con cápsula posterior del cristalino desgarrada o con lente intraocular implantada en la cámara anterior o en pacientes con factores conocidos de riesgo para edema macular quístico.

DuoTrav puede utilizarse con cuidado en pacientes con factores de riesgo conocidos que predispongan a iritis/uveítis.

Excipientes

DuoTrav contiene propilenglicol que puede causar reacciones de piel.

DuoTrav contiene aceite de ricino polioxietileno hidrogenado 40 que puede causar reacciones en la piel.

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.

Fertilidad, Embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil/anticoncepción:

DuoTrav Solución Oftálmica no debe utilizarse en mujeres que pueden quedar embarazadas a no ser que se adopten medidas anticonceptivas adecuadas (ver sección Datos preclínicos sobre Seguridad).

Embarazo:

Travoprost tiene efectos farmacológicos dañinos en el embarazo y/o en el feto/recién nacido.

Estudios epidemiológicos bien controlados con betabloqueantes vía sistémica no indicaron efectos de malformaciones, pero se observaron algunos efectos farmacológicos tales como bradicardia en fetos o neonatos. Los datos de un número limitado de embarazos con exposición no indican efectos adversos de timolol en colirio sobre el embarazo o la salud del feto/recién nacido pero en un caso se notificó bradicardia y arritmia en el feto de una mujer tratada con timolol colirio. Hasta la fecha no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes.

No debe utilizarse DuoTrav Solución Oftálmica durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario.

Lactancia: Se desconoce si el travoprost procedente del colirio es excretado en la leche materna humana. Los estudios en animales muestran excreción de travoprost y metabolitos en la leche materna. Timolol se excreta en la leche materna. No obstante, la dosis de timolol para el lactante, calculada a partir de las dosis terapéuticas de timolol en el colirio, sería demasiado baja para provocar betabloqueo clínico. No se recomienda el empleo de DuoTrav Solución Oftálmica en mujeres en período de 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Como con cualquier colirio, 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción.

Cuando se administran colirios con timolol concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, guanetidina o fármacos betabloqueantes, antiarrítmicos, glucósidos digitálicos o parasimpaticomiméticos, existe el potencial efecto aditivo de hipotensión y/o marcada bradicardia.

El empleo de betabloqueantes puede potenciar la reacción hipertensiva por suspensión súbita de clonidina.

Los betabloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

REACCIONES ADVERSAS: En ensayos clínicos que incluyeron 938 pacientes se administró DuoTrav (preservado con cloruro de benzalconio) una vez al día. No se notificaron reacciones adversas oftálmicas o sistémicas graves relacionadas con DuoTrav. La reacción adversa más común relacionada con el tratamiento fue hiperemia ocular (15,0%). Casi la totalidad de los pacientes (96%) que experimentaron hiperemia ocular, no interrumpieron el tratamiento como resultado de este acontecimiento.

En tres ensayos clínicos relacionados con el desarrollo de DuoTrav (preservado con policuaternio-1), se expuso a 372 pacientes/sujetos por hasta 6 meses. No se notificaron reacciones adversas oftálmicas o sistémicas graves relacionadas con el producto en ninguno de los ensayos. La reacción adversa notificada con más frecuencia relacionada con DuoTrav (preservado con policuaternio-1) fue la hiperemia ocular (10,8%), que incluyó hiperemia ocular o conjuntival. La mayoría de los pacientes (90%) que experimentó hiperemia ocular, no interrumpió el tratamiento como resultado de este acontecimiento.

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos o durante la experiencia poscomercialización. Se distribuyen según la clasificación de órganos y sistemas y se clasifican según el siguiente criterio: 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 ($< 1/10.000$), o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). 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

DuoTrav (preservado con policuaturnio-1)

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	Frecuentes	Dolor ocular, irritación ocular, sensación de presencia de cuerpo extraño en el ojo, ojo seco, prurito ocular, hiperemia conjuntival, hiperemia ocular
	Poco frecuentes	Queratitis punteada, fotofobia, molestia ocular, sensación anormal en el ojo, visión borrosa, queratoconjuntivitis seca, conjuntivitis alérgica, meibomianitis, formación de costras en los bordes del párpado, prurito en los párpados, astenopia, aumento del lagrimeo, hiperpigmentación del iris, crecimiento de las pestañas, círculos oscuros debajo de los ojos.
Trastornos cardiovasculares	Poco Frecuentes	Bradicardia
Trastornos vasculares	Pocos frecuentes	Hipotensión
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Decoloración de la piel, crecimiento anormal del cabello
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Fatiga
Investigaciones	Poco frecuentes	Disminución de la frecuencia cardíaca

DuoTrav (preservado con cloruro de benzalconio)

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Nerviosismo
	No se conoce	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefalea
	No se conoce	Accidente cerebrovascular, síncope, parestesia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Irritación ocular, hiperemia ocular

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos oculares	Frecuentes	Queratitis punteada, células en la cámara interior, reflejos flamígeros ("flare") en la cámara anterior, dolor ocular, fotofobia, tumefacción ocular, hemorragia conjuntival, tinción corneal, molestias oculares, sensación extraña en el ojo, agudeza visual reducida, alteración visual, visión borrosa, ojo seco, prurito ocular, conjuntivitis alérgica, hiperemia conjuntival, aumento del lagrimeo, irritación del párpado, eritema del párpado, blefaritis, astenopia, crecimiento de pestañas.
	Poco frecuentes	Erosión corneal, queratitis, dolor del párpado, alergia ocular, edema conjuntival, edema del párpado, prurito en los párpados
	Raras	Iritis
	No se conoce	Edema macular, conjuntivitis, ptosis palpebral, alteración de la cornea
Trastornos cardiovasculares	Frecuentes	Frecuencia cardíaca irregular, disminución de la frecuencia cardíaca
	Poco frecuentes	Arritmia
	No se conoce	Insuficiencia cardíaca, taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Incremento de la presión sanguínea, descenso de la presión sanguínea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Frecuentes	Broncoespasmo
	Poco frecuentes	Disnea, tos, irritación de garganta, goteo postnatal
	No se conoce	Asma.
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria, hiperpigmentación de la piel (periocular)
	Poco frecuentes	Dermatitis de contacto
	Raras	Alopecia.
	No se conoce	Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Cromaturia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Sed
	No se conoce	Dolor torácico

Las siguientes reacciones adversas adicionales que se han observado con uno de los componentes y que podrían tener lugar con DuoTrav son:

Travoprost

Trastornos oculares: uveítis, trastorno conjuntival, folículos conjuntivales.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: exfoliación de la piel.

Timolol

Metabolismo y de la nutrición: hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso: isquemia cerebral, miastenia grave.

Trastornos oculares: diplopía.

Trastornos cardíacos: paro cardíaco, bloqueo aurículoventricular, palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: insuficiencia respiratoria, congestión nasal.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, náuseas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia.

SOBREDOSIS:

No es probable que se produzca una sobredosis tópica con travoprost o que se asocie con toxicidad.

Los síntomas más comunes de sobredosis sistémica con timolol son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca.

Si se produce una sobredosis con DuoTrav Solución Oftálmica, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Timolol no se dializa fácilmente.

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.

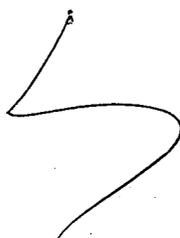
No usar si la banda de seguridad en la tapa está ausente o dañada.

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.



ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

22667

32

PRESENTACION:

DuoTrav Solución Oftálmica se presenta en envases "DROP-TAINER^{MR}" (cuentagotas oftálmico) de Alcon, con 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

Fecha de última Revisión:

Ídem para 5 mL y fabricante Alcon Couvreur (Bélgica).

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