



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:** DI-2017-12841-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 20 de Diciembre de 2017

**Referencia:** 1-0047-0000-012377-17-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012377-17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DUOTRAV / TRAVOPROST – TIMOLOL (COMO MALEATO DE TIMOLOL), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, TRAVOPROST 0,004 g/100 ml – TIMOLOL (COMO MALEATO DE TIMOLOL) 0,50 g/100 ml, 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 y Circular N° 4/13.

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.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE**

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DUOTRAV / TRAVOPROST – TIMOLOL (COMO MALEATO DE TIMOLOL), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, TRAVOPROST 0,004 g/100 ml – TIMOLOL (COMO MALEATO DE TIMOLOL) 0,50 g/100 ml, el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2017-26567863-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospectos obrante en el documento IF-2017-26567994-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-26568345-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.378, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012377-17-5

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2017.12.20 09:06:03 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledé  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=0017  
c=715117534  
Date: 2017.12.20 09:06:05 -0300

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO / ETIQUETA

DUOTRAV\*

TRAVOPROST 0,004%

TIMOLOL 0,5%

Solución oftálmica estéril

Venta bajo receta

Industria Belga

**Fórmula**

Cada 100 mL de DUOTRAV\* Solución Oftálmica contiene:

Travoprost .....0,004 g  
Timolol (como maleato de timolol).....0,50 g

Excipientes: Manitol 0,30 g, propilenglicol 0,75 g, polioxil 40-aceite de castor hidrogenado 0,10 g, ácido bórico 0,30 g, cloruro de sodio 0,25 g, policuaternium-1 (POLYQUAD) 0,001 g, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH 6,8 y agua purificada c.s.p. 100 mL.

**Posología**

Según prescripción médica.

Conservar a no más de 30°C.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N° 53.378

**Contenido**

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: Alcon-Couvreur. Rijksweg 14, B-2870 Puurs – Bélgica.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

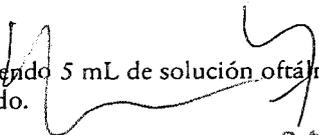
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

\*Marca de Novartis

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 5 mL de solución oftálmica solo se diferencian en su contenido.

  
Novartis Argentina S.A.  
IF-2017-26567863-APN-DERM#ANMAT  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N 11521  
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-26567863-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 2 de Noviembre de 2017

**Referencia:** rótulo 12377-17-3 certif 53.378

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.11.02 13:18:54 -03'00'

Eduardo Vedovato  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.11.02 13:18:54 -03'00'



estabilizadora de membrana. Su mecanismo de acción ocular predominante es la reducción de la formación de humor acuoso y un leve incremento del flujo de salida.

### Farmacodinamia

Además de reducir la PIO, se demostró que travoprost aumenta el flujo sanguíneo del nervio óptico en conejos tras 7 días de administración oftálmica ocular (1,4 microgramos, una vez al día).

### Farmacocinética

#### Absorción

Travoprost y timolol se absorben a través de la córnea. Travoprost es un profármaco éster isopropílico que se hidroliza rápidamente en la córnea para producir el ácido libre activo. Después de administrar DUOTRAV\* Solución Oftálmica una vez al día en sujetos sanos 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. Tras la administración de DUOTRAV\* Solución Oftálmica una vez al día, la  $C_{max}$  media de timolol en estado de equilibrio fue de 1,34 ng/ml y el  $T_{max}$  fue aproximadamente de 0,69 horas. Timolol tiene una semivida de eliminación en plasma de aproximadamente 4 horas.

#### Distribución:

El ácido libre de travoprost puede determinarse en el humor acuoso de animales durante varias horas y en el plasma humano hasta 1 hora después de la dosis. Timolol puede determinarse en el humor acuoso de seres humanos después de la administración ocular tópica de timolol y en el plasma durante un máximo de 12 horas posteriores a 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 la  $C_{max}$  a las 24 horas, y para ese momento, eran básicamente similares a los del plasma materno.

#### Biotransformación/Metabolismo

La metabolización es la principal vía de eliminación de travoprost y del ácido libre activo. Las vías sistémicas de metabolización para el ácido libre de travoprost son paralelas a las de la prostaglandina endógena F<sub>2α</sub>, las cuales se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxilo para formar una cetona, y clivaje β-oxidativos de la cadena lateral del ácido carboxílico.

Timolol se metaboliza principalmente por CYP2D6 a través de 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. Se halló que CYP2C19 tiene un rol menor en el metabolismo de timolol.

#### Eliminación

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

Novartis Argentina S.A.  
IF-2017-26567994-APN-DERM#ANMAT  
Dr. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado



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. Timolol tiene una semivida de eliminación en plasma de aproximadamente 4 horas.

#### *Linealidad y no linealidad*

Travoprost y 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.

#### **Estudios clínicos**

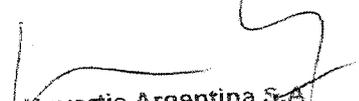
En un estudio clínico controlado de 12 meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de DUOTRAV\* Solución Oftálmica administrado una vez al día por la mañana, fue de 8 a 10 mmHg. La no inferioridad de DUOTRAV\* Solución Oftálmica frente a latanoprost 0,005 % + timolol 0,5 % respecto a la reducción media de la PIO se demostró en todas las visitas y en todos los distintos tiempos.

En un estudio 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\* Solución Oftálmica administrado una vez al día por la mañana fue hasta 2 mmHg superior al de travoprost 0,004 % administrado una vez al día por la noche y 2 a 3 mmHg superior al de timolol 0,5 % 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\* Solución Oftálmica) en comparación con travoprost en todas las visitas a lo largo del estudio.

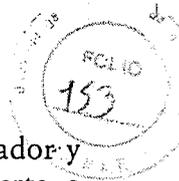
En dos estudios clínicos controlados, de tres meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 23 a 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de DUOTRAV\* Solución Oftálmica administrado una vez al día por la mañana fue de 7 a 9 mmHg. Las reducciones de la PIO media fueron no inferiores, aunque numéricamente más bajas, que las alcanzadas con el tratamiento concomitante con travoprost 0,004 % administrado una vez al día por la noche y timolol 0,5% administrado una vez al día por la mañana.

En un estudio 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\* Solución Oftálmica (preservado con policuaternio-1), administrado una vez al día por la mañana, fue de 8 mmHg y equivalente al de DUOTRAV\* Solución Oftálmica (preservado con cloruro de benzalconio).

En estos estudios 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\* Solución Oftálmica se incluyeron pacientes no tratados previamente y pacientes en tratamiento. 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.

  
Novartis Argentina S.A.  
IF-2017-26567904-APN-  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N 11521  
Apoderado  
página 3 de 10

ORIGINAL



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

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

#### Datos de seguridad pre-clínica

Los datos preclínicos 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. 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 los estudios de reproducción consulte la sección *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.

#### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN -MODO DE ADMINISTRACIÓN

##### Uso en adultos (incluidos los de edad avanzada [65 años o más])

La dosis recomendada es de una gota una vez al día en el saco conjuntival del o de los ojo(s) afectado(s) por la mañana o por la noche.

Debe administrarse cada día a la misma hora.

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 la reducción de la PIO.

#### 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\* Solución Oftálmica.

##### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Novartis Argentina S.A.  
IF-2017-26567994-APN-~~DERM~~DERM#ANMAT  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL



Pacientes de edad avanzada (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.

**Modo de administración**

Para uso ocular solamente.

Si se omite una dosis, el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis de manera normal. Si se estuviera utilizando más de un medicamento tópico ocular, se deben administrar los medicamentos con una separación mínima de 5 minutos. Cuando se sustituye otro medicamento oftálmico antiglaucoma por DUOTRAV\* Solución Oftálmica, se debe interrumpir la administración del otro medicamento y comenzar a utilizar DUOTRAV\* Solución Oftálmica al día siguiente.

Cuando se realiza la oclusión del conducto nasolagrimal o se cierra el párpado por 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede reducir una disminución de las reacciones adversas sistémicas y un aumento de la actividad local.

Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto blandas antes de la aplicación de DUOTRAV\* Solución Oftálmica y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de volver a colocarlas.

**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*

- 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.

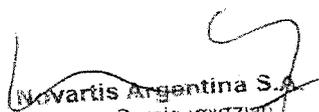
**PRECAUCIONES**

*Trastornos cardíacos:*

- En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo: enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal y falla cardíaca) e hipotensión, la terapia con betabloqueantes 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.

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Jimirtzian  
IF 2017-26567992-APNDERM#ANMAT  
Codirector Técnico M.A. 1162  
Apoderado

ORIGINAL



*Trastornos Respiratorios:*

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

*Hipoglucemia/Diabetes:*

- Los betabloqueantes deben administrarse con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o a pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes 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).

*Reacciones anafilácticas:*

- Mientras los pacientes reciben betabloqueantes, 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 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 o 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.

*Desprendimiento coroideo*

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

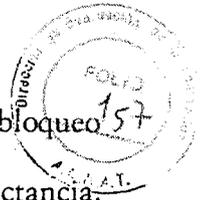
*Anestesia Quirúrgica:*

- Las preparaciones oftalmológicas de betabloqueantes 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.

Novartis Argentina S.A.  
IF-2017-26907994-APN-  
Dir de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N 11521  
Apoderado



ORIGINAL



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.

### Interacciones

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

- Fue reportado un bloqueo beta-adrenérgico 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 betabloqueantes 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.
- En algunas ocasiones fueron reportados episodios de midriasis como resultado del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).
- Otros agentes betabloqueantes: El efecto en la presión intraocular o los efectos conocidos del bloqueo beta-adrenérgico sistémico se pueden exagerar cuando 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.

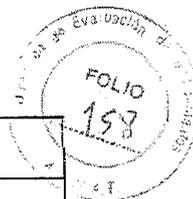
### REACCIONES ADVERSAS

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 ( $< 1/10.000$ ),

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas <i>MedDRA término preferido (v.19.1)</i>	
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

IP-2017-06361994-APN-D  
Farm. Sergio Jimenez  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N 11521  
Aprobado  
página 8 de 10

ORIGINAL



Trastornos vasculares	Pocos frecuentes	Hipertensión, hipotensión
Trastornos Respiratorios, torácicos, y mediastinales	Poco Frecuentes	Disnea
	Raras	Disfonia, broncoespasmo, tos, irritación de la garganta
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis por contacto, hipertrichosis, hiperpigmentación de la piel (pigmentación periorbital o palpebral)Urticaria, cambio en la coloración de la piel
	Raras	

### 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 postcomercialización 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.

Clasificación Órgano Sistema	Reacciones adversas <i>Termino preferido MedDRA (v.19.1)</i>
Trastornos psiquiátricos	Depresión
Trastornos oculares	Edema macular, ptosis palpebral, profundización del surco palpebral, hiperpigmentación del iris
Trastornos cardíacos	Dolor en el pecho, palpitaciones
Trastornos vasculares	Edema periférico
Trastornos gastrointestinales	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Asma
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción, Alopecia

### SOBREDOSIFICACIÓN

Ninguna reacción específica se espera de una sobredosis ocular del producto. En caso de ingesta accidental, los síntomas más comunes de sobredosis sistémica por bloqueo beta adrenérgico son bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.

Si se produce una sobredosis por 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: (011) 4962-6666/2247.  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 – 4658-7777*

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a no más de 30°C.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

IF-2017-26567994-APN-~~DERM~~ANMAT  
Farm. Sergio Imirtzian  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Aprobado

**ORIGINAL**



**PRESENTACIONES**

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

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

\*Marca de Novartis

Elaborado en:

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

TDOC-0016604\_version 2.0, Effective Date 10.jul.17

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm Sergio Imirtzian  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado

IF-2017-26567994-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-26567994-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 2 de Noviembre de 2017

**Referencia:** prospectos 12377-17-3 certif 53.378

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.11.02 13:19:31 -03'00'

Eduardo Vedovato  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.11.02 13:19:32 -03'00'



Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DUOTRAV\*

TRAVOPROST 0,004%

TIMOLOL 0,5%

Solución Oftálmica Estéril

Venta bajo receta

Industria Belga

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar DUOTRAV\*.  
 Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.  
 Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o farmacéutico.  
 Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.  
 Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Fórmula

Cada 100 mL de DUOTRAV\* Solución Oftálmica contiene:

Travoprost .....	0,004 g
Timolol (como maleato de timolol).....	0,50 g

Excipientes: Manitol 0,30 g, propilenglicol 0,75 g, polioxil 40-aceite de castor hidrogenado 0,10 g, ácido bórico 0,30 g, cloruro de sodio 0,25 g, policuaternium-1 (POLYQUAD) 0,001 g, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH 6,8 y agua purificada c.s.p. 100 mL.

En este prospecto

- ¿Qué es Duotrav\* y para qué se utiliza?
- Antes y durante el tratamiento con Duotrav\*
- Forma de utilizar Duotrav\*
- Posibles efectos adversos
- ¿Cómo conservar Duotrav\*?
- Presentaciones

¿Qué es Duotrav\* y para qué se utiliza?

Duotrav\* Solución Oftálmica contiene dos principios activos: travoprost y timolol, y pertenece a un grupo de medicamentos llamados medicamentos oftalmológicos contra el glaucoma y mióticos.

Duotrav\* Solución Oftálmica se utiliza para reducir la presión elevada en el interior del ojo en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión (presión alta) en el ojo que no

IF-2017-26568345-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



tuvieron un tratamiento eficaz con otros medicamentos. Duotrav\* Solución Oftálmica se receta si su médico considera que es apropiado para usted y su afección.

Antes y durante el tratamiento con Duotrav\*

*No utilice Duotrav\**

- Si es alérgico (hipersensible) a travoprost o a timolol o a cualquiera de los otros ingredientes de Duotrav\* Solución Oftálmica.

Si cree que puede ser alérgico, solicite al médico que lo asesore.

- Si tiene en la actualidad o si tuvo en el pasado problemas respiratorios como asma, bronquitis obstructiva crónica grave (enfermedad pulmonar grave que puede provocar sibilancias, dificultad para respirar y/o tos persistente).

- Si sus latidos cardíacos son lentos, tiene insuficiencia cardíaca o tiene un trastorno del ritmo cardíaco (latidos cardíacos irregulares).

Si tiene alguna de esas afecciones, no use Duotrav\* Solución Oftálmica e informe a su médico.

*Tenga especial cuidado con Duotrav\**

Hable con su médico antes de usar Duotrav\* Solución Oftálmica si tiene o tuvo:

- cardiopatía coronaria (los síntomas pueden incluir dolor u opresión en el pecho, falta de aire o ahogamiento), insuficiencia cardíaca, presión arterial baja;
- problemas respiratorios, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
- enfermedad por mala circulación sanguínea (como enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud);
- diabetes, ya que timolol puede disimular los signos y síntomas de un nivel bajo de glucemia;
- hiperactividad de la glándula tiroidea, ya que timolol puede disimular sus signos y síntomas;
- miastenia gravis (debilidad neuromuscular crónica).

- Si tiene alguna reacción alérgica grave (erupción cutánea, enrojecimiento o picazón en el ojo) mientras usa Duotrav\* Solución Oftálmica, independientemente de la causa, el tratamiento habitual para dicha reacción (adrenalina) tal vez no sea tan eficaz. Por lo tanto, cuando reciba cualquier otro tratamiento, informe al médico que está usando Duotrav\* Solución Oftálmica.

- Duotrav\* Solución Oftálmica puede cambiar el color del iris (la parte de color del ojo). Ese cambio puede ser permanente. También puede haber un cambio en el color de la piel que rodea el ojo.

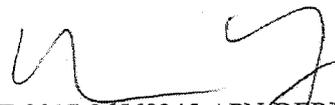
- Duotrav\* Solución Oftálmica puede aumentar la longitud, el grosor, el color y/o la cantidad de las pestañas.

- Si le realizaron una cirugía de cataratas, hable con su médico antes de usar Duotrav\* Solución Oftálmica.

- Si tiene inflamación ocular o la tuvo en el pasado, hable con su médico antes de usar Duotrav\* Solución Oftálmica.

- Se han observado cambios en el párpado o los tejidos que rodean el ojo con travoprost y fármacos similares.

- Informe a su médico que está usando Duotrav\* Solución Oftálmica antes de someterse a una anestesia quirúrgica, ya que puede cambiar los efectos de algunos medicamentos que se usan durante la anestesia.

  
IF-2017-26568345-APN-DERM#ANMAT



• Si tiene una enfermedad en la superficie del ojo (córnea), hable con su médico ya que Solución Oftálmica puede provocar sequedad ocular.

#### *Embarazo, lactancia y fertilidad*

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que está embarazada o planea quedar embarazada, pida consejo a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

No se recomienda el uso de Duotrav\* Solución Oftálmica durante el embarazo o la lactancia.

#### *Niños y adolescentes (menores de 18 años)*

Duotrav\* Solución Oftálmica no se debe usar en personas menores de 18 años (niños y adolescentes).

#### *Otros medicamentos y Duotrav\**

Otros medicamentos que use pueden afectar a Duotrav\* Solución Oftálmica

Informe a su médico si está usando o piensa usar:

- Medicamentos para reducir la presión arterial, para controlar la frecuencia cardíaca, para tratar la insuficiencia cardíaca o para estimular el sistema nervioso parasimpático. Esto podría producir una disminución de la presión arterial o la frecuencia cardíaca.
- Medicamentos que afectan el metabolismo de Duotrav\* Solución Oftálmica, incluidos quinidina (que se usa para tratar afecciones cardíacas y algunos tipos de malaria) o los antidepresivos conocidos como fluoxetina y paroxetina. Esto podría producir un aumento del efecto betabloqueante sistémico, que incluye disminución de la frecuencia cardíaca o depresión.
- Ocasionalmente, se ha informado dilatación de la pupila con el uso concomitante con adrenalina (epinefrina).
- Asimismo, Duotrav\* Solución Oftálmica puede afectar el tratamiento con otros medicamentos. Los betabloqueantes pueden disminuir la respuesta a la adrenalina usada para tratar reacciones alérgicas graves.

Informe a su médico o farmacéutico si está usando, usó recientemente o piensa usar cualquier otro medicamento.

Si está usando otras gotas oftálmicas o ungüentos oftálmicos, espere al menos 5 minutos entre la aplicación de un medicamento y otro. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar al final.

#### *Forma de utilizar Duotrav\**

Siempre use este medicamento exactamente como su médico o farmacéutico se lo haya indicado. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico. No utilice más de la dosis recomendada que le recetó su médico.

La dosis diaria habitual es una gota en el extremo interior del (de los) ojo(s) afectado(s) una vez por día, a la mañana o a la noche.

Duotrav\* Solución Oftálmica se debe usar a la misma hora todos los días.

Use solamente Duotrav\* Solución Oftálmica para aplicar en forma de gotas en el/los ojo(s).

La siguiente medida es útil para limitar la cantidad de medicamento que ingresará al torrente sanguíneo tras la aplicación de las gotas oftálmicas: Mantenga el párpado cerrado y, al mismo

ORIGINAL



tiempo, presione el extremo interior del ojo delicadamente con la punta del dedo durante al menos 1 minuto.

Siga aplicando Duotrav\* Solución Oftálmica durante el tiempo que su médico lo indique.

Si la gota no ingresa al ojo, vuelva a intentarlo.

Si se olvida de aplicar Duotrav\* Solución Oftálmica, continúe con la siguiente dosis programada. Sin embargo, si falta poco para la próxima dosis, omita la dosis olvidada y regrese al esquema de administración habitual. No aplique una dosis doble para compensar.

*Si usa más Duotrav\* del que debería*

Lave todo el medicamento con agua tibia. No se aplique más gotas hasta que sea la hora de la siguiente dosis habitual.

Los posibles síntomas de sobredosis incluyen disminución de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial, insuficiencia cardíaca y dificultad para respirar. En caso de ingesta accidental, comuníquese con un médico.

Si tiene otras preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico o farmacéutico.

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

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;*

*Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.*

#### Posibles efectos adversos

Como sucede con todos los medicamentos, los pacientes tratados Duotrav\* Solución Oftálmica pueden presentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufren.

Si experimenta alguno de estos efectos secundarios, informe a su médico, farmacéutico o proveedor de atención médica.

-Algunos efectos secundarios son muy frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Efectos en el ojo: enrojecimiento ocular

-Algunos efectos secundarios son frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar a 1 de cada 10 personas

- Efectos en el ojo: inflamación de la superficie ocular con daño en la superficie, visión borrosa, sequedad ocular, dolor ocular, picazón ocular, molestia ocular, irritación ocular

-Algunos efectos secundarios son poco frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar a 1 de cada 100 personas

Novartis Argentina S.A.  
IF-2017-26568345-APN-DER#ANMAT  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N 11521  
Apoderado

ORIGINAL



- Efectos en el ojo: inflamación de la superficie ocular, inflamación del iris, inflamación de la conjuntiva, inflamación ocular, inflamación de los párpados, sensibilidad a la luz, disminución de la visión, ojos cansados, hinchazón ocular, aumento de la producción de lágrimas, enrojecimiento de los párpados, crecimiento de las pestañas
- Efectos secundarios generales: alergia, mareos, dolor de cabeza, disminución de la frecuencia cardíaca, presión arterial elevada, disminución de la presión arterial, falta de aire, inflamación cutánea, crecimiento excesivo del vello, oscurecimiento de la piel (alrededor del ojo)

-Algunos efectos secundarios son raros

Estos efectos secundarios pueden afectar a 1 de cada 1000 personas

- Efectos en el ojo: ruptura de vaso sanguíneo en el ojo, erosión corneal, inflamación de las glándulas de los párpados, formación de costras en los párpados, pestañas con posición anormal, crecimiento anormal de pestañas
  - Efectos secundarios generales: trastornos de la voz, dificultad para respirar, tos, irritación de la garganta, urticaria, cambio de color de la piel
- Se desconoce la frecuencia de algunos efectos secundarios

La frecuencia no se puede determinar a partir de los datos disponibles

- Efectos en el ojo: caída de párpados, ojos hundidos (los ojos parecen estar más profundo), cambios en el color del iris (parte coloreada del ojo)
- Efectos secundarios generales: depresión, dolor en el pecho, palpitaciones, caída de cabello, hinchazón de las extremidades inferiores, mal gusto en la boca, asma, erupción

-Otros posibles efectos secundarios

Hay otros efectos secundarios que pueden ser causados por los componentes individuales de Duotrav\* Solución oftálmica. La información sobre esos efectos se puede hallar en la información de la etiqueta de 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.

¿Cómo conservar Duotrav\*?

Conservar a no más de 30°C.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

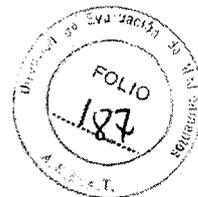
DUOTRAV\* Solución Oftálmica se presenta en envases DROP-TAINER\* (cuentagotas oftálmico) con 2,5 mL.

Ante cualquier inconveniente con el producto  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 53-378

IF-2017-26568345-APN-DERM#ANMAT  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Dir de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N 11521  
página 5 de 4

**ORIGINAL**



\*Marca de Novartis

Elaborado en:  
ALCON-COUVREUR.  
Rijksweg 14, B-2870 Puurs – Bélgica

Novartis Argentina S.A.  
Ramalio 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111  
[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

TDOC-0052090 v2. - 09 Jul 2017

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm Sergio Imirtzian  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N 11521  
Apoderado

IF-2017-26568345-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-26568345-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 2 de Noviembre de 2017

**Referencia:** inf pacientes 12377-17-3 certif 53.378

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.11.02 13:21:15 -03'00'

Eduardo Vedovato  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.11.02 13:21:17 -03'00'