



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 2580

BUENOS AIRES, 12 ABR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019490-10-4 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 modificación de Cambio de Excipientes y nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal DUOTRAV / TRAVOPROST – TIMOLOL (COMO MALEATO DE TIMOLOL), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, TRAVOPROST 0,004g – TIMOLOL (COMO MALEATO DE TIMOLOL) 0,5g/100ml; aprobado por Disposición autorizante Nº 6844/06 y 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.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **2580**

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 853/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de cambio de excipientes.

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 a fojas 280 y 281 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 a la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DUOTRAV /



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 2580

TRAVOPROST – TIMOLOL (COMO MALEATO DE TIMOLOL), a cambiar los excipientes, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 2º.- Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DUOTRAV / TRAVOPROST – TIMOLOL (COMO MALEATO DE TIMOLOL), aprobada por Certificado Nº 53.378 y Disposición Nº 6844/06, propiedad de la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 118 a 120, para los rótulos y de fojas 253 a 279, para los prospectos.

ARTICULO 3º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6844/06 los rótulos autorizados por las 118 y los prospectos autorizados por las fojas 253 a 261 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 4º.- 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 Nº 53.378 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **2580**

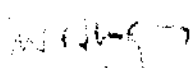
efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

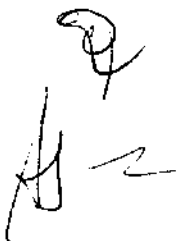
Expediente Nº 1-0047-0000-019490-10-4

DISPOSICION Nº

js

2580


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





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº**2580**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal Nº 53.378 y de acuerdo a lo solicitado por ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., la modificación de los datos identificatorios característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:
Nombre Comercial/Genérico/s: DUOTRAV / TRAVOPROST – TIMOLOL (COMO MALEATO DE TIMOLOL), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTÁLMICA ESTERIL, TRAVOPROST 0,004g – TIMOLOL (COMO MALEATO DE TIMOLOL) 0,5g/100ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6844/06 y tramitado por expediente Nº 1-47-0000-015728-06-0.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACIÓN AUTORIZADA |
|-----------------------|--|--|
| Cambio de Excipientes | Cada 100ml de Solución Oftálmica Estéril contiene: Travoprost 0,004g, Timolol (como Maleato de Timolol) 0,5g, Cloruro de Benzalconio 0,015g, | Cada 100ml de Solución Oftálmica Estéril contiene: Travoprost 0,004g, Timolol (como Maleato de Timolol) 0,50g, Policuaternium-1 (Polyquad) 0,001g, |



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

| | | |
|-----------------------|---|--|
| | Manitol 3,9g, Trometamina 0,53g, Polioxil 40 Aceite de Castor hidrogenado 0,5g, Ácido Bórico 0,3g, Edetato disódico 0,01g, Trometamina y/o Ácido Clorhídrico c.s.p. pH 6, Agua purificada c.s.p. 100ml.- | Manitol 0,30g, Propilenglicol 0,75g, Polioxil 40 Aceite de Castor hidrogenado 0,10g, Ácido Bórico 0,30g, Cloruro de Sodio 0,25g, Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de Sodio c.s.p. pH 6,8, Agua purificada c.s.p. 100,00ml.- |
| Rótulos y prospectos. | Anexo de Disposición N° 6844/06.- | Rótulos de fs. 118 a 120, corresponde desglosar fs. 118. Prospectos de fs. 253 a 279, corresponde desglosar de fs. 253 a 261.- |

El presente sólo tiene valor aprobatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de modificaciones a ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., titular del Certificado de Autorización N° 53.378 en la Ciudad de Buenos Aires, a losdías, del mes de**1.2.ABR.2011**..de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-019490-10-4

DISPOSICION N°

js

2580

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

PROYECTO DE ROTULO

2580

Industria Estadounidense

Contenido 2,5 mL

DUOTRAV
Travoprost 0,004%
Timolol 0,5%



Solución Oftálmica Estéril

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, propilenglicol, polioxil 40-aceite de ricino hidrogenado (HCO-40), ácido bórico, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajustar el pH) y agua purificada.

PRESENTACIÓN: Caja con frasco gotero DROP- TAINER^{MR} con 2,5 mL.

Consultar el prospecto para más detalles.

Uso oftálmico.

Mantener lejos del alcance y la vista de los niños.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

Leer el prospecto antes de utilizar el medicamento.

Conservar entre 2°C y 25°C.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 53378

Lote:

Vencimiento:

Fabricado por:

ALCON LABORATORIES INC.

Forth Worth, Texas, 76134 – USA-

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

VENTA BAJO RECETA

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

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y FARMACÉUTICA

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 Y USO: Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que responden de forma insuficiente a los betabloqueadores o análogos de prostaglandinas tópicos (Ver sección Farmacología Clínica).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:**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 el efecto combinado produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cada uno de los componentes por separado.

Travoprost, un análogo de la prostaglandina F2a, es un agonista completo muy selectivo que tiene una alta afinidad por el receptor PF de prostaglandinas y reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular y vía uveoscleral. La reducción de la PIO en humanos empieza dentro de aproximadamente 2 horas luego de la administración y el efecto máximo se alcanza después de 12 horas. Se puede mantener una reducción significativa de la presión intraocular con una dosis única durante períodos superiores a 24 horas.

Timolol es un agente bloqueador 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 aumento del flujo de salida.

Farmacología secundaria

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

Efectos farmacodinámicosEfectos clínicos

En un estudio clínico controlado de 12 meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO inicial media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
 DIRECTORA TÉCNICA APODERADA

2580



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 con respecto a la reducción media de la PIO fue demostrada en todas las visitas a través de todos los controles en todas las visitas.

En un estudio clínico controlado, de 3 meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO inicial 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 mayor 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 estudio. En dos estudios clínicos controlados, de tres meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO inicial 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 no fueron 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 estudio clínico controlado de 6 semanas, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, el efecto medio de disminución de la PIO de DuoTrav (con policuaternio-1 como conservante), fue equivalente al de DuoTrav (con cloruro de benzalconio como conservante).

En estos estudios los criterios de inclusión fueron comunes, a excepción del criterio de la PIO al ingreso y respuesta al tratamiento previo de la PIO. El desarrollo clínico de DuoTrav incluyó 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. Se debe tomar en cuenta la conveniencia para el paciente y su probable cumplimiento con la terapia cuando se recomienda la dosificación en la mañana versus la noche.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Travoprost y timolol se absorben a través de la córnea. Travoprost es una prodroga que sufre rápida hidrólisis éster en la córnea a ácido libre activo. Después de la administración de DuoTrav una vez al día a sujetos sanos (N = 15) durante 3 días, travoprost ácido libre no fue cuantificable en muestras de plasma de la mayoría de los sujetos (80%) y, no fue detectable en ninguna de las muestras una hora después de la administración. Las concentraciones oscilaron desde 0,011 a 0,020 ng/ml cuando fue posible medirlas (límite de cuantificación del método $\geq 0,01$ ng/ml). Tras la administración de DuoTrav una vez al día, la C_{max} de timolol en estado estable fue de 0,692 ng/ml y la T_{max} fue aproximadamente de 1 hora.

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 después de la administración oftálmica de DuoTrav.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A
VERÓNICA B. CIÑI
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA

Metabolismo

La metabolización es la principal vía de eliminación de travoprost y del ácido libre activo. Las vías sistémicas de metabolización son similares a las de la prostaglandina endógena F2a, las cuales se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxiilo y clivajes β -oxidativos de la parte superior de la cadena.

Timolol se metaboliza por dos vías. Una ruta produce una cadena lateral de etanolamina en el anillo 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 mayoritariamente 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 demostró 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. 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 de plasma, respectivamente) a exposiciones de 1,2 a 6 veces la exposición clínica (hasta 25 pg/ml).

Timolol

Datos no clínicos no evidenciaron peligro especial para humanos con timolol sobre la base de estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Estudios de toxicidad reproductiva con timolol mostraron retardo de la osificación fetal 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).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

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.

Después de la administración es recomendable ocluir el conducto nasolagrimal o cerrar suavemente los ojos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. GINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

2580



medicamentos administrados por vía oftálmica y conseguir una disminución de las reacciones adversas sistémicas. Si se emplea más de un fármaco por vía oftálmica, las aplicaciones deben espaciarse al menos 5 minutos (ver sección Interacciones).

Cuando DuoTrav vaya a sustituir a otro fármaco antiglaucomatoso oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro fármaco e iniciar la administración de DuoTrav al día siguiente.

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

Pacientes pediátricos

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

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 severa y en pacientes con insuficiencia renal de leve a severa (depuración de creatinina de hasta 14 ml/min). No fue necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Forma de administración

Vía oftálmica

El paciente debe retirar el envoltorio protector inmediatamente antes de la primera utilización. Para evitar 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.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a travoprost, timolol o a cualquier componente de la formulación. Asma bronquial, historia de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.

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

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Efectos sistémicos

Al igual que otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, travoprost y timolol se absorben sistémicamente. 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. Se debe controlar la insuficiencia cardíaca adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con timolol. En los pacientes con historia de enfermedad cardíaca severa se deben vigilar los signos de insuficiencia cardíaca y controlar la frecuencia del pulso. Han ocurrido reacciones respiratorias y reacciones cardíacas, incluyendo muerte debida a broncoespasmo, en pacientes con asma y, rara vez, muerte relacionada con insuficiencia cardíaca después de la administración de maleato de timolol. Los agentes betabloqueantes adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente aquellos

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA

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 un empeoramiento de la angina de Prinzmetal, trastornos circulatorios centrales y periféricos severos e hipotensión.

Reacciones anafilácticas

Mientras siguen un tratamiento con betabloqueantes adrenérgicos, los pacientes con historia de atopía o reacción anafiláctica severa 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 Interacciones).

Cuando se administra DuoTrav Solución Oftálmica a pacientes que ya están recibiendo un fármaco betabloqueante oral, puede potenciarse el efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos 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 iniciar 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-azul, gris-marrón, amarillo- marrón y verde-marrón; sin embargo, 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 marrón. No se ha observado incremento del pigmento marrón del iris tras interrumpir el tratamiento.

En ensayos clínicos controlados se ha reportado que la utilización de travoprost se relaciona con oscurecimiento de la piel periorbitaria y/o del párpado.

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. Sin embargo, 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 condiciones oculares inflamatorias, ni en glaucoma neovascular, de ángulo cerrado, de ángulo estrecho, o congénito y sólo se dispone de experiencia limitada en enfermedad ocular tiroidea, en glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo.

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



ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.


VERÓNICA E. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



DuoTrav puede utilizarse con cuidado en pacientes con factores de riesgo conocidos para iritis/uveítis.

Excipientes

DuoTrav contiene polioxil 40-aceite de ricino hidrogenado el cual puede causar reacciones cutáneas.

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

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 de Seguridad Preclínica).

Embarazo:

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de travoprost en colirio en mujeres embarazadas. Estudios en animales con travoprost han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección Datos de Seguridad Preclínica). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Estudios epidemiológicos bien controlados con betabloqueantes sistémicos no evidenciaron 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 evidentemente necesario.

Lactancia: Se desconoce si el travoprost procedente del colirio es excretado en la leche materna humana. Estudios en animales muestran excreción de travoprost y metabolitos en la leche materna. Timolol se excreta en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de timolol en colirio la dosis calculada de timolol para el lactante sería demasiado baja para causar 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 de 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 ocurre 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:

No se han realizado estudios de interacción.

Existe la posibilidad de efectos aditivos que ocasionan hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administran colirios con timolol concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, guanetidina o agentes betabloqueantes, antiarrítmicos, glucósidos digitálicos o parasimpaticomiméticos.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA E. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

El empleo de betabloqueantes puede potenciar la reacción hipertensiva por retiro súbito de clonidina.

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

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones adversas de DuoTrav Solución Oftálmica (Formulación con BAC)

Las reacciones adversas ocurrieron en 30,6% (216/706) de los pacientes en estudios clínicos conducidos antes de la aprobación. Las mayores reacciones adversas más importantes incluyeron hiperemia ocular (11%), picazón ocular (4,8%), irritación ocular (4,1%), dolor ocular (3,4%), hiperemia conjuntival (2,8%), sensación de cuerpo extraño en los ojos (2,4%), ojo seco (1,8%), crecimiento de las pestañas (1,4%), fotofobia (1,3%) y visión borrosa (1,1%).

Reacciones adversas de DuoTrav solución oftálmica (Formulación sin BAC)

En un estudio clínico de bioequivalencia (estudio global) realizado antes de la aprobación, las reacciones adversas ocurrieron en 23,8% (36/151) de los pacientes. Las reacciones adversas más importantes incluyeron hiperemia ocular (8,6%), irritación ocular (5,3%), hiperemia conjuntival (4%), picazón ocular (4%), dolor ocular (2,6%), sensación de cuerpo extraño en los ojos (2,6%), ojo seco (1,3%), fotofobia (1,3%) y queratitis punteada (1,3%).

Reacciones adversas clínicamente significantes:

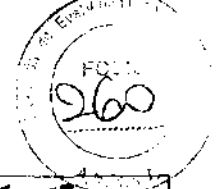
- 1) Pigmentación del iris (2,5% de incidencia): podría aparecer pigmentación del iris y por lo tanto los pacientes deben ser examinados periódicamente, y si se observa pigmentación del iris, la administración de esta droga necesita discontinuarse con el tratamiento dependiendo de la condición clínica general del paciente.
- 2) Pénfigo ocular (se desconoce incidencia): podría aparecer pénfigo ocular (con hiperemia conjuntival, trastorno del epitelio comeal, queratoconjuntivitis xerótica, atrofia de la conjuntiva, entropium ciliarum, simblefaron, etc) y si aparecen los síntomas, debe interrumpirse la administración y deben tomarse medidas médicas apropiadas.
- 3) Podrían aparecer broncoespasmo, disnea, insuficiencia respiratoria (incidencia desconocida): broncoespasmo, disnea, insuficiencia respiratoria y si aparecen los síntomas, debe interrumpirse la administración y se deben tomar medidas médicas apropiadas.
- 4) Bloqueo cardíaco (bloqueo AV), insuficiencia cardíaca estática, isquemia cerebral, paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular (se desconoce la incidencia): Podrían aparecer bloqueo cardíaco (bloqueo AV), insuficiencia cardíaca estática, isquemia cerebral, paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular y si aparecen los síntomas, la administración debe suspenderse y se deben tomar medidas médicas apropiadas.
- 5) Podrían aparecer lupus eritematoso sistémico (se desconoce incidencia): lupus eritematoso sistémico y si aparece el síntoma, la administración debe suspenderse y se deben tomar medidas médicas apropiadas.

Otras reacciones adversas

Si se observa el siguiente síntoma o anomalía, se deben tomar medidas médicas apropiadas, tales como la interrupción de la administración

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA / APODERADA



DuoTrav Solución Oftálmica (Formulación con BAC)

| Sistema corporal/ Frecuencia | ≥5% | 1%≤ <5% | 0,1%≤ <5 |
|--|---|---|---|
| Ocular | hiperemia (hiperemia ocular, hiperemia conjuntival) | prurito ocular, irritación ocular, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo, trastorno de pelo (crecimiento de las pestañas, hipertriosis, triquiasis), trastorno del epitelio corneal (queratitis punteada, queratitis, erosión corneal, etc), pigmentación bleferral, visión borrosa ojo seco, fotofobia | sensación anormal en el ojo, molestia ocular, flare en la cámara anterior, tinción corneal, blefaritis, células en la cámara anterior, conjuntivitis alérgica queratoconjuntivitis sicca, eritema del párpado, astenopia, hinchazón de ojos, aumento del lagrimeo, conjuntivitis, agudeza visual reducida, hemorragia conjuntival |
| Sistema circulatorio | | | hipertensión, hipotensión, arritmia, tal como bradicardia |
| Trastornos mentales y del sistema nervioso | | | cefalea, mareos |
| Sistema respiratorio | | | tos, disnea, broncoespasmo |
| Otras | | | dermatitis alérgica, dermatitis de contacto |

DuoTrav Solución Oftálmica (Formulación sin BAC)

| Sistema corporal/ Frecuencia | ≥5% | 1%≤ <5% | 0,1%≤ <5 |
|---------------------------------|---|---|--|
| Ocular | hiperemia (hiperemia ocular, hiperemia conjuntival) | prurito ocular, irritación ocular, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo, queratitis punteada ojo seco, fotofobia | prurito en párpados, molestias oculares, iritis, visión borrosa, meibomianitis |
| Sistema circulatorio | | | Bradicardia |

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

2580



SOBREDOSIFICACIÓN:

Si se produce una sobredosis con DuoTrav Solución Oftálmica el tratamiento debe ser sintomático. El timolol no es dializado 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, Capital Federal, 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.

Se recomienda desechar el contenido un mes después de haber sido abierto el 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^{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