

DUOTRAV[®]
(travoprost 40 µg/ml / timolol 5 mg/ml)
solución oftálmica

Inserto

Fecha de entrada en vigor: 30 de octubre de 2020

N.º de referencia (SLC): Corresponde a la versión SmPC de EMA para el Core Labelling Package 2020-PSB/GLC-1103-s con fecha 28-May-2020

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial
No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DuoTrav 40 microgramos/ml + 5 mg/ml solución oftálmica

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 40 microgramos de travoprost y 5 mg de timolol (como maleato de timolol).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de solución contiene polyquaternium-1 (POLYQUAD) 10 microgramos, propilenglicol 7,5 mg y aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 40 1 mg (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oftálmica (colirio).

Solución incolora y transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

DuoTrav está indicado en adultos para la reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes o análogos de prostaglandinas oftálmicos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada

La dosis es de una gota de DuoTrav en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s) una vez al día 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 ojo(s) afectado(s).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática y renal

No se han realizado estudios con DuoTrav ni con timolol 5 mg/ml colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Travoprost se ha 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 pacientes con insuficiencia hepática o renal requieran un ajuste de la dosis con DuoTrav (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DuoTrav en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oftálmica.

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

La absorción sistémica se reduce cuando se ocluye el conducto nasolagrimal o se cierran los ojos durante 2 minutos. Esto puede producir una disminución de las reacciones adversas sistémicas y un aumento de la actividad local (ver sección 4.4).

Si se emplea más de un fármaco por vía oftálmica, las aplicaciones deben espaciarse al menos 5 minutos (ver sección 4.5).

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

Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto blandas antes de la aplicación de DuoTrav y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de colocarse las lentes de contacto (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a otros betabloqueantes.

Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluyendo asma bronquial o historial de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.

Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, incluyendo bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado por marcapasos. Insuficiencia cardíaca evidente, shock cardiogénico.

Rinitis alérgica grave y distrofias corneales.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sistémicos

Al igual que otros fármacos 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, pulmonares y de otro tipo que se observan con los medicamentos betabloqueantes adrenérgicos sistémicos. La incidencia de RAMs sistémicas después de administración oftálmica es inferior a la de administración sistémica. Para información sobre cómo reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Trastornos cardíacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej. cardiopatía coronaria, angina Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, se debe valorar críticamente el tratamiento con betabloqueantes y se debe considerar un tratamiento con otros principios activos. En pacientes con enfermedades cardiovasculares se deben vigilar los signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes solo deben administrarse con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Trastornos vasculares

Se deben tratar con precaución los pacientes con trastornos/alteraciones circulatorias periféricas graves (p.ej. formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios

En pacientes asmáticos se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo, después de la administración de algún betabloqueante oftálmico.

DuoTrav se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y únicamente si el beneficio potencial supera al riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes

Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Debilidad muscular

Se ha notificado que los medicamentos betabloqueantes adrenérgicos potencian la debilidad muscular consistente en determinados síntomas miasténicos (p.ej. diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Enfermedades corneales

Los betabloqueantes oftálmicos pueden producir sequedad de los ojos. Los pacientes con trastornos corneales se deben tratar con precaución.

Desprendimiento coroidal

Se ha notificado desprendimiento coroidal con administración de terapia supresiva acuosa (p.ej. timolol, acetazolamida) tras procedimientos de filtración.

Otros fármacos betabloqueadores

Cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un medicamento betabloqueante sistémico, se puede potenciar el efecto sobre la presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos de betabloqueo. Se debe controlar estrechamente la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos (ver sección 4.5).

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftálmicas de betabloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, p.ej. los de la adrenalina. Se debe informar al anestesista si el paciente está utilizando timolol.

Hipertiroidismo

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Contacto con la piel

Las prostaglandinas y los análogos a las prostaglandinas son sustancias biológicamente activas que

pueden absorberse a través de la piel. Las mujeres embarazadas o que estén tratando de quedarse embarazadas deben tomar las precauciones adecuadas para evitar el contacto directo con el contenido del frasco. En el caso improbable de contacto con una cantidad importante del contenido del frasco, límpiese de inmediato y minuciosamente la zona expuesta.

Reacciones anafilácticas

Los pacientes con historial de atopia o reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos, durante el tratamiento con betabloqueantes, pueden ser más reactivos a exposiciones repetidas con estos alérgenos y no responder a la dosis habitual de adrenalina que se emplea para tratar las reacciones anafilácticas.

Tratamiento concomitante

Timolol puede interaccionar con otros medicamentos (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración local 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 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 azulada, marrón grisácea, marrón amarillenta y marrón verdosa; 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 de un tono más marrón. No se ha observado incremento del pigmento marrón del iris tras interrumpir el tratamiento.

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.

Se ha observado con análogos de prostaglandinas cambios periorbitales y en el párpado incluyendo profundización del surco del párpado.

Travoprost puede alterar gradualmente las pestañas del ojo(s) tratado(s); estos cambios se observaron aproximadamente en 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 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 ha notificado edema macular durante el tratamiento con análogos de la prostaglandina F_{2α}. 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 de edema macular quístico.

DuoTrav puede utilizarse, con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos que predispongan a iritis/uveítis y en pacientes con una inflamación intraocular activa.

Excipientes

DuoTrav contiene propilenglicol que puede producir irritación de la piel.

DuoTrav contiene aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno 40 el cual puede causar reacciones cutáneas.

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 (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios fármaco específicos de interacciones con travoprost o timolol.

Cuando se administra una solución oftálmica betabloqueante concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos o guanetidina existe un potencial de efectos aditivos que provoca hipotensión y/o marcada bradicardia.

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

Se ha notificado la potenciación del bloqueo beta sistémico (ej. disminución de frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

Se ha notificado ocasionalmente midriasis producida por el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Los betabloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

DuoTrav no debe utilizarse en mujeres en edad fértil o potencialmente fértiles a no ser que se adopten medidas anticonceptivas adecuadas (ver sección 5.3).

Embarazo

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

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de DuoTrav o de cada uno de los componentes en mujeres embarazadas. No debe utilizarse timolol durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario.

Estudios epidemiológicos no revelaron efectos de malformación, aunque muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado en neonatos signos y síntomas de betabloqueo (p.ej. bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Se debe monitorizar rigurosamente al neonato durante los primeros días de vida, si se administra DuoTrav

hasta el parto.

No debe utilizarse DuoTrav durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario. Para información sobre cómo reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Lactancia

Se desconoce si travoprost colirio se excreta en la leche materna. Los estudios en animales muestran excreción de travoprost y metabolitos en la leche materna. Timolol se excreta en la leche materna y tiene el potencial de causar reacciones adversas graves en el niño lactante. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de timolol colirio no es probable que se pueda presentar una cantidad suficiente en la leche materna que pueda causar síntomas clínicos de betabloqueo en niños lactantes. Para información sobre cómo reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

No se recomienda el empleo de DuoTrav en mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

No existen datos en relación a los efectos de DuoTrav sobre la fertilidad humana. Estudios en animales no mostraron efectos de travoprost para la fertilidad con dosis de hasta 75 veces la dosis oftálmica máxima recomendada para humanos, considerándose que no se observó un efecto importante con timolol a este nivel de dosis.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DuoTrav sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Como con cualquier colirio, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden ocurrir. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas. DuoTrav también puede causar alucinaciones, mareo, nerviosismo y/o fatiga (ver sección 4.8) que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si se presentan estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos que incluyeron 2.170 pacientes tratados con DuoTrav, la reacción adversa notificada con más frecuencia relacionada con el tratamiento fue hiperemia ocular (12,0%).

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos o durante la experiencia postcomercialización. 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.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Raras	Nerviosismo
	No conocida	Alucinaciones*, depresión

Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Mareo, cefalea
	No conocida	Accidente cerebrovascular, síncope, parestesia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Hiperemia ocular
	Frecuentes	Queratitis punteada, dolor ocular, alteración visual, visión borrosa, ojo seco, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular
	Poco frecuentes	Queratitis, iritis, conjuntivitis, inflamación en la cámara anterior, blefaritis, fotofobia, agudeza visual disminuida, astenopia, hinchazón ocular, aumento del lagrimeo, eritema del párpado, crecimiento de pestañas, alergia ocular, edema conjuntival, edema del párpado
	Raras	Erosión corneal, meibomitis, hemorragia conjuntival, costra en margen de párpado, triquiasis, distiquiasis
	No conocida	Edema macular, ptosis palpebral, surco palpebral hundido, hiperpigmentación del iris, alteración corneal
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bradicardia
	Raras	Arritmia, frecuencia cardíaca irregular
	No conocida	Insuficiencia cardíaca, taquicardia, dolor torácico, palpitaciones
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión, hipotensión
	No conocida	Edema periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea, goteo postnasal
	Raras	Disfonía, broncoespasmo, tos, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, molestia nasal
	No conocida	Asma
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Disgeusia
Trastornos hepato biliares	Raras	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis de contacto, hipertrichosis, hiperpigmentación de la piel (periocular)
	Raras	Urticaria, cambio de color de la piel, alopecia,
	No conocida	Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Raras	Cromaturia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Sed, fatiga

* reacciones adversas observadas con timolol.

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

Travoprost

Clasificación de órganos del sistema	Término preferido MedDRA
Trastornos del sistema inmunológico	Alergia estacional
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, insomnio
Trastornos oculares	Uveítis, folículos conjuntivales, secreción ocular, edema periorbital, prurito en el párpado, ectropión, catarata, iridociclitis, herpes simple oftálmico, inflamación ocular, fotopsia, eczema del párpado, halo visual, hipoestesia del ojo, pigmentación de la cámara anterior, midriasis, hiperpigmentación de las pestañas, engrosamiento de las pestañas, defecto del campo visual.
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo, acúfenos
Trastornos vasculares	Presión arterial diastólica disminuida, presión arterial sistólica aumentada
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Empeoramiento del asma, rinitis alérgica, epistaxis, trastorno respiratorio, congestión nasal, sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	Úlcera péptica reactivada, trastorno gastrointestinal, diarrea, estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Exfoliación de la piel, textura anormal del pelo, dermatitis alérgica, cambios de color del pelo, madarosis, prurito, crecimiento anormal del pelo, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Disuria, incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia
Exploraciones complementarias	Antígeno prostático específico elevado

Timolol

Al igual que otros medicamentos oftálmicos aplicados por vía tópica, timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las observadas con fármacos betabloqueantes sistémicos. El listado de reacciones adversas incluye las reacciones observadas dentro de la clase de betabloqueantes oftálmicos. La incidencia de RAMs sistémicas después de administración oftálmica es inferior a la de administración sistémica. Para información sobre cómo reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Clasificación de órganos del sistema	Término preferido MedDRA
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema, urticaria, erupción generalizada y localizada, prurito, anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones, insomnio, pesadillas, pérdida de memoria
Trastornos del sistema nervioso	Isquemia cerebral, incremento de los signos y síntomas de miastenia gravis

Trastornos oculares	Signos y síntomas de irritación ocular (p.ej. quemazón, punzada, picor, lagrimeo, enrojecimiento), desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración (ver sección 4.4), sensibilidad corneal disminuida, diplopía
Trastornos cardíacos	Edema, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo auriculoventricular, parada cardíaca
Trastornos vasculares	Fenómeno de Raynaud, frío en pies y manos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dispepsia, diarrea, boca seca, dolor abdominal, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash psoriasiforme o exacerbación de psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual, libido disminuida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

4.9 Sobredosis

No es probable que se produzca una sobredosis oftálmica con DuoTrav ni que se asocie con toxicidad.

En caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis por betabloqueantes sistémicos pueden incluir bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Preparados antiglaucoma y mióticos, código ATC: S01ED51.

Mecanismo de acción

DuoTrav 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 $F_{2\alpha}$, 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 (1,4 microgramos, una vez al día).

Efectos farmacodinámicos

Efectos clínicos

En un ensayo 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 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 a través de todos los controles a 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 de 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 (08:00, 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 (conservante-polyquaternium-1) administrado una vez al día por la mañana fue de 8 mmHg, equivalente a la de DuoTrav (conservante-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 relación con 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.

5.2 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 generalmente no fue detectable una hora

después de la administración. Las concentraciones oscilaron desde 0,01 a 0,03 ng/ml cuando pudieron valorarse (límite de cuantificación del método $\geq 0,01$ ng/ml). Tras la administración de DuoTrav una vez al día, el estado estacionario medio de timolol $C_{\text{máx}}$ fue de 1,34ng/ml y la $T_{\text{máx}}$ fue aproximadamente de 0,69 horas.

Distribución

Después de la administración oftálmica de DuoTrav, 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.

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 ruta 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 es de 4 horas.

Eliminación

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En monos, la administración de DuoTrav 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.

En cultivos de células corneales humanas y tras administración oftálmica en conejos, DuoTrav conservado con polyquaternium-1 produjo mínima toxicidad en la superficie ocular, comparado con el colirio conservado con cloruro de benzalconio.

Travoprost

La administración ocular oftálmica 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 para la reproducción con travoprost administrado 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 para la 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

Los datos de los estudios preclínicos con timolol no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Estudios de toxicidad para 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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polyquaternium-1
Manitol (E421)
Propilenglicol (E1520)
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 40 (HCO-40)
Ácido bórico
Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco oval de 2.5 ml y 1.5 ml (muestra médica) de Polipropileno (PP) y gotero dispensador de PP con tapón de rosca de PP, presentado en un envoltorio.

Envase de 1 frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

Fabricado por: S.A. Alcon-Couvreur N.V., Puurs, Bélgica.

® 2020 Novartis
EU/1/06/338/001-006
EMA 30-Oct-2020