

DUOTRAV*

40 microgramos/mL + 5 mg/mL solución oftálmica
Travoprost/Timolol

1 Nombre comercial

DUOTRAV* Solución oftálmica , travoprost 40 µg/mL/maleato de timolol 5 mg/mL.

2 Descripción y composición**Forma farmacéutica**

Gotas oftálmicas, solución.

Principio(s) activo(s)

Un mililitro de solución contiene 40 microgramos de travoprost y 5 mg de timolol (6,8 mg de maleato de timolol).

Excipientes

Ácido bórico, manitol, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 40 (HCO-40), policuaternio 1 (POLYQUAD), propilenglicol, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y/ o ácido clorhídrico (para ajuste del pH) y agua purificada.

3 Indicaciones

Alternativo en el tratamiento del glaucoma. Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de Angulo abierto o hipertensión ocular que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes o análogos de prostaglandinas tópicos

4 Régimen de dosis y administración**Posología****Población destinataria general**

Adultos

La dosis recomendada de DuoTrav es de una gota en el saco conjuntival del ojo o los ojos afectados una vez al día, por la mañana o por la noche. Se debe administrar a la misma hora todos los días. La dosis de DuoTrav no debe ser mayor de una gota en el ojo u ojos afectados una vez al día, ya que se ha demostrado que una administración más frecuente de análogos de prostaglandinas puede aminorar el efecto hipotensor.

Si se omite una dosis, se debe continuar el tratamiento administrando la dosis siguiente según lo previsto. Si se está utilizando más de un medicamento por vía tópica ocular, hay que dejar pasar al menos 5 minutos entre la administración de uno y la del siguiente.

Cuando se vaya a sustituir un medicamento oftálmico antiglaucomatoso por DuoTrav, colirio en solución, se dejará de administrar el otro medicamento y se empezará a administrar DuoTrav, colirio en solución, al día siguiente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática y renal

No se han llevado a cabo estudios con DuoTrav o con colirio de timolol 5 mg/ml en pacientes con disfunción renal o hepática.

Se ha estudiado el travoprost en monoterapia en pacientes con disfunción hepática desde leve hasta severa y pacientes con disfunción renal desde leve hasta severa (límite inferior de la depuración de creatinina: 14 ml/min).

No fue preciso ajustar la dosis. Es improbable que en los pacientes con disfunción hepática o renal haya que ajustar la dosis de DuoTrav.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

En la actualidad no se recomienda el uso de DuoTrav en pacientes pediátricos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de DuoTrav en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)

No se han observado diferencias generales de la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos.

Modo de administración

Solo para uso oftálmico.

Para evitar una posible contaminación, la punta del cuentagotas no debe tocar ninguna superficie. Tampoco debe entrar en contacto con el ojo, ya que podría lesionarlo. Aplicando la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos durante 2 minutos se reduce la absorción sistémica, y con ello se puede conseguir que haya menos efectos secundarios sistémicos y una mayor actividad farmacológica local.

Si se estuviera utilizando más de un medicamento tópico, las aplicaciones de los medicamentos deben realizarse con una separación mínima de 5 minutos.

Cuando cambia otro medicamento oftálmico anti glaucomatoso por Duotrav solución oftálmica, se debe interrumpir la administración del otro medicamento y comenzar a utilizar Duotrav solución oftálmica al día siguiente.

5 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias que incluye el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo (síndrome de disfunción sinusal) (incluye el bloqueo sinoauricular), bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca sintomática o choque (*shock*) cardiogénico.
- Rinitis alérgica grave o hiperreactividad bronquial; distrofias oculares; hipersensibilidad a otros betabloqueantes.

6 Advertencias y precauciones

Generales

- Al igual que otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, el travoprost y el timolol muestran absorción sistémica. Dada la actividad betabloqueante del timolol de uso oftálmico, pueden producirse el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares, etc. que se observan con los betabloqueantes administrados por vía general.
- Cuando se usa oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede provocar una disminución de los efectos secundarios sistémicos y un aumento de la actividad local.

Trastornos cardíacos

- En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, hay que evaluar críticamente el tratamiento con betabloqueantes y considerar la conveniencia de utilizar otras sustancias activas. En los pacientes con enfermedades cardiovasculares hay que vigilar la aparición de signos de empeoramiento de estas afecciones y de reacciones adversas.

Trastornos vasculares

- Se debe tratar con cautela a los pacientes con alteraciones o trastornos severos de la circulación periférica (es decir, con formas severas de enfermedad de Raynaud o de síndrome de Raynaud)

Trastornos respiratorios

- Se han notificado reacciones respiratorias, incluida muerte debido a broncoespasmo en pacientes con asma, tras la administración de algunos betabloqueadores oftálmicos.

Hipoglucemia/diabetes

- Los betabloqueantes deben administrarse con cautela en los pacientes que presenten episodios de hipoglucemia espontánea o padezcan una diabetes lábil, ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo

- Los betabloqueadores pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular

- Se ha notificado que los betabloqueantes potencian la debilidad muscular indicativa de 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.

Reacciones anafilácticas

- Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas severas a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición reiterada a dichos alérgenos y no responder a la dosis habitual de adrenalina (epinefrina) utilizada para tratar las reacciones anafilácticas.

Efectos oculares

- El travoprost puede ir modificando poco a poco el color del iris, ya que induce un aumento del número de melanosomas (gránulos de pigmento) en los melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento hay que informar al paciente de la posibilidad de que el color del ojo cambie de manera permanente. Es un cambio lento que puede tardar meses o años en percibirse.
- Se ha descrito el oscurecimiento de la piel de la región periorbitaria o el párpado con el uso de travoprost. Se han observado alteraciones periorbitarias y palpebrales, incluido el hundimiento del surco palpebral, con el uso de análogos de las prostaglandinas.
- El travoprost puede inducir cambios graduales de las pestañas en el ojo u ojos tratados, como un aumento de la longitud, del grosor, de la pigmentación o del número de ellas.
- Se han notificado casos de edema macular durante el tratamiento con análogos de la prostaglandina F2a. Se debe usar con precaución el travoprost en los pacientes afáquicos, los pacientes pseudofáquicos con la cápsula posterior del cristalino desgarrada o portadores de un lente de cámara anterior, y los pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.
- Se debe usar con precaución DuoTrav en los pacientes con una inflamación intraocular activa y en los que tengan factores de riesgo que predispongan a padecer uveítis
- Desprendimiento coroideo: se han notificado casos de desprendimiento de coroides con la administración de tratamientos que reducen la producción de humor acuoso (como el timolol o la acetazolamida) tras intervenciones de cirugía filtrante.

Anestesia quirúrgica

- Las preparaciones oftálmicas de betabloqueantes pueden inhibir los efectos de los agonistas adrenérgicos β sistémicos (por ejemplo, de la adrenalina). Si un paciente está en tratamiento con timolol, se debe informar de ello al anestesista.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

Interacciones

Otros agentes betabloqueantes

El efecto en la presión intraocular o los efectos conocidos del bloqueo beta-adrenérgico sistémico se pueden exagerar cuando el 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.

7 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

7.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Hay pocos datos sobre el uso de DuoTrav o de sus componentes por separado en la embarazada.

En estudios llevados a cabo en ratas y ratones que recibieron travoprost por vía subcutánea durante la organogénesis se observaron signos de toxicidad reproductiva con dosis 34 y 1,7 veces superiores, respectivamente, a la dosis ocular máxima recomendada en el ser humano (DOMRH) basada en la superficie corporal (SC). En estudios sobre reproducción llevados a cabo en ratones, ratas y conejos a los que se administró timolol por vía oral no se observaron malformaciones con dosis hasta 675 veces superiores a la DOMRH basada en la SC (véase el epígrafe DATOS EN ANIMALES).

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos causantes de malformaciones, pero sí un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino con la administración de betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de bloqueo adrenérgico β (p. ej., bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) en neonatos cuyas madres habían estado recibiendo betabloqueantes sistémicos hasta el momento del parto.

No debe usarse DuoTrav durante el embarazo, a menos que sea absolutamente necesario. Si, pese a ello, se administra DuoTrav durante el embarazo y hasta el momento del parto, hay que vigilar estrechamente al neonato durante los primeros días de vida.

Datos en animales**Travoprost**

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad embriofetal en hembras de ratón gestantes que recibieron travoprost una vez al día por vía subcutánea durante el período de organogénesis. Con dosis de 1 µg/kg/d (1,7 veces la DOMRH basada en la SC), el travoprost causó pérdidas posimplantacionales y redujo el peso fetal. Por lo que respecta a la toxicidad embriofetal, la dosis máxima sin efecto observado (NOEL) era de 0,3 µg/kg/d (0,5 veces la DOMRH basada en la SC). La NOEL materna era de 1 µg/kg/d.

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad embriofetal en ratas gestantes que recibieron travoprost una vez al día en inyección subcutánea durante el período de organogénesis. Con dosis de 10 µg/kg/d (34 veces la DOMRH basada en la SC), el travoprost era teratígeno en ratas, según se demostró por el aumento de la incidencia de malformaciones óseas, externas y viscerales tales como fusión de esternones, abombamiento del cráneo e hidrocefalia. El travoprost causó pérdidas posimplantacionales con dosis de 10 µg/kg/d. La NOEL, en el caso de dichas pérdidas, era de 3 µg/kg/d (10 veces la DOMRH basada en la SC).

Se llevaron a cabo estudios del desarrollo pre- y posnatal en ratas que recibieron travoprost una vez al día en inyección subcutánea durante la organogénesis y la lactancia. Con dosis de $\geq 0,12$ µg/kg/d (0,4 veces la DOMRH basada en la SC), se observaron desenlaces adversos de la gestación (letalidad embriofetal, abortos, partos prematuros), bajo peso al nacer y retraso del desarrollo en la primera generación filial (F₁). La NOEL, en el caso de los desenlaces adversos de la gestación, el bajo peso al nacer y el retraso del desarrollo, era de 0,1 µg/kg/d (0,3 veces la DOMRH basada en la SC). En lo que respecta al desarrollo de la generación F₂, la NOEL era de 0,36 µg/kg/d (1,2 veces la DOMRH basada en la SC).

Timolol

Los estudios de teratogenia del timolol llevados a cabo en ratones, ratas y conejos con dosis de hasta 50 mg/kg/d (675 veces la DOMRH basada en la SC) no revelaron indicios de malformaciones fetales. Aunque en ratas se observó retraso de la osificación fetal con esta dosis, no hubo efectos adversos sobre el desarrollo posnatal de la progenie. En ratones, dosis de 1000 mg/kg/d (13 500 veces la DOMRH basada en la SC) eran tóxicas para las madres y causaron un aumento de las reabsorciones fetales. También en conejos se observó un aumento de las reabsorciones fetales con dosis de 100 mg/kg/d, es decir, 5400 veces superiores a la DOMRH basada en la SC, y sin toxicidad materna aparente.

7.2 Lactancia**Resumen de los riesgos**

Se dispone de pocos datos sobre el uso de DuoTrav, colirio en solución, en mujeres que están amamantando.

El timolol se excreta en la leche materna humana tras la administración por vía tópica ocular. Los betabloqueantes orales pueden causar graves reacciones adversas en el bebé amamantado. Sin embargo, en el caso de la administración tópica ocular en dosis terapéuticas, no es probable

que las cantidades de timolol presentes en la leche materna produzcan síntomas clínicos de bloqueo adrenérgico β en el bebé.

No se sabe si el travoprost se excreta en la leche materna humana tras la administración por vía tópica ocular. En un estudio en animales se observó la presencia de travoprost o sus metabolitos en la leche tras la administración subcutánea (véase el epígrafe DATOS EN ANIMALES).

Deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud frente a la necesidad clínica de la madre de recibir tratamiento con DuoTrav y los posibles efectos adversos de dicho tratamiento sobre el bebé amamantado.

Datos en animales

Un estudio en ratas que estaban amamantando demostró que, tras la administración por vía subcutánea, el travoprost radiomarcado o sus metabolitos se excretaban en la leche y las concentraciones alcanzaban el máximo 6 horas después de la dosis, con un cociente leche:plasma de 11.

7.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Infertilidad

No hay datos acerca de los efectos de DuoTrav sobre la fertilidad humana. En estudios de fertilidad en ratas, no se observaron efectos ni del travoprost ni del timolol tras administrar dosis hasta 34 y 4050 veces superiores, respectivamente, a la DOMRH basada en la SC (véase el apartado 13 DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos que incluyeron 2.170 pacientes tratados con el medicamento, 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.

| Clase de órgano, aparato o sistema | Categoría de frecuencia | Reacción adversa |
|---|---|--|
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Hipersensibilidad |
| Trastornos psiquiátricos | Raras No conocidas | Nerviosismo Alucinaciones*, Depresión |
| Trastornos del sistema nervioso | Poco Frecuente No Conocida | Mareo, Cefalea Accidente Cerebrovascular, síncope, parestesia. |
| Trastornos oculares | <u>Muy frecuente</u> | Hiperemia ocular |
| | <u>Frecuente</u> | Queratitis puntiforme, visión borrosa, ojo seco, dolor ocular, prurito ocular, molestias oculares, irritación ocular |
| | <u>Poco Frecuente</u> | 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. |
| | <u>Raras</u> | Erosión corneal, meibomitis, hemorragia conjuntival, costra en margen de párpado, triquiasis, distiquiasis párpado. |
| | <u>No Conocida</u> | Edema macular, ptosis palpebral, surco palpebral hundido, hiperpigmentación del iris, alteración corneal |
| Trastornos cardíacos | <u>Poco Frecuentes</u> <u>Raras</u> <u>No conocidas</u> | Bradicardia Arritmia, frecuencia cardíaca irregular. Insuficiencia cardíaca, taquicardia, dolor torácico, palpitaciones |
| Trastornos vasculares | <u>Poco Frecuente</u> <u>No conocido</u> | Hipertensión, hipotensión Edema periférico |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <u>Poco Frecuentes</u> | Disnea, goteo postnasal |
| | <u>Rara</u> | Disfonía, broncoespasmo, tos, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, molestia nasal |
| | <u>No Conocida</u> | Asma |
| Trastornos Gastrointestinales | <u>No Conocida</u> | Disgeusia |
| Trastornos Hepatobiliares | <u>Raras</u> | Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <u>Poco Frecuente</u> | Dermatitis de contacto, hipertrichosis, hiperpigmentación de la piel (periocular) |
| | <u>Rara</u> | Urticaria, cambio de color de la piel, alopecia, |
| | <u>No Conocida</u> | Rash |

| Clase de órgano, aparato o sistema | Categoría de frecuencia | Reacción adversa |
|---|-------------------------|---------------------------|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | <u>Raras</u> | Dolor en las extremidades |
| Trastornos renales y urinarios | <u>Raras</u> | Cromaturia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <u>Raras</u> | 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 el medicamento 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.

| 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 |

9 Interacciones

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

A continuación, se enumeran las interacciones que cabe prever con DuoTrav, dadas las posibles interacciones farmacológicas con cada uno de los componentes:

- Se ha notificado una potenciación del bloqueo adrenérgico β sistémico (p. ej., disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento simultáneo con un inhibidor de la CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina o paroxetina) y timolol.
- La coadministración de un betabloqueante por vía tópica ocular y de un antagonista del calcio, un betabloqueante, un antiarrítmico (incluida la amiodarona), un glucósido digitalico o un parasimpaticomimético por vía oral podría dar lugar a efectos aditivos causantes de hipotensión o bradicardia profunda.
- Los betabloqueantes pueden reducir la respuesta a la adrenalina (epinefrina) utilizada para tratar las reacciones anafilácticas. Se debe proceder con especial cautela si el paciente tiene antecedentes de atopía o anafilaxia (véase el apartado 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- En alguna ocasión se ha descrito midriasis por la coadministración de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).
- El empleo de betabloqueantes puede potenciar la reacción hipertensiva por retirada súbita de clonidina.
- Los betabloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia.
- Se debe considerar la posibilidad de que DuoTrav, pueda tener un efecto aditivo o potenciador de los depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos). Se ha informado que los antidepresivos tricíclicos

atenúan el efecto hipotensor de la clonidina sistémica. No se sabe si el uso concurrente de estos agentes con DuoTrav puede provocar interferencia en el efecto de disminución de la PIO.

10 Sobredosis

No se prevén reacciones específicas tras la administración de una sobredosis del producto por vía tópica ocular.

En caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis por bloqueo adrenérgico β sistémico pueden consistir en bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.

El tratamiento de dicha ingestión accidental debe ser sintomático y de apoyo.

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Medicamentos oftalmológicos, preparaciones antiglaucomatosas y mióticos, código ATC: S01ED51

Modo de acción

DuoTrav contiene dos sustancias activas: el travoprost y el maleato de timolol. Estos dos fármacos reducen la PIO por mecanismos de acción complementarios, con un efecto combinado mayor que el de cada uno de ellos en monoterapia (efecto sinérgico).

El travoprost, un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, es un agonista total muy selectivo con gran afinidad por el receptor FP de dicha prostaglandina, y reduce la PIO porque aumenta el flujo de salida del humor acuoso a través de la malla trabecular y la vía uveoescleral. En el ser humano, la PIO empieza a descender en las 2 horas posteriores a la administración, aproximadamente, y el máximo efecto se alcanza en las primeras 12 horas. Se puede mantener un importante descenso de la PIO durante períodos superiores a 24 horas tras una sola dosis.

El timolol es un bloqueante adrenérgico β no selectivo sin actividad simpaticomimética intrínseca, depresora miocárdica directa o estabilizadora de membranas. Su principal mecanismo de acción ocular consiste en reducir la formación de humor acuoso y aumentar ligeramente el flujo de salida de este.

Farmacodinámica (FD)

Se ha observado que, además de reducir la PIO, el travoprost aumenta el flujo sanguíneo en la papila del nervio óptico, según datos de estudios en conejos tras 7 días de administración por vía tópica ocular (1,4 μ g una vez al día).

Farmacocinética (FC)**Absorción**

El travoprost y el timolol se absorben a través de la córnea. El travoprost es un profármaco en forma de éster isopropílico que es hidrolizado rápidamente en la córnea para dar lugar al ácido libre activo. Tras la administración de DuoTrav (con policuaternio-1 como conservante) una vez al día durante 5 días a sujetos sanos, en la mayoría de las muestras, las concentraciones plasmáticas de travoprost como ácido libre estaban por debajo del umbral del método analítico de cuantificación (0,010 ng/ml). En algunos casos se observaron concentraciones cuantificables de ácido libre en la hora posterior a la administración, comprendidas entre 0,010 y 0,030 ng/ml. La $C_{\text{máx}}$ media de timolol en el estado de equilibrio era de 1,34 ng/ml y el $T_{\text{máx}}$ era de 0,69 horas aproximadamente tras la administración de DuoTrav una vez al día. La vida media de eliminación plasmática del timolol es de unas 4 horas.

Distribución

El travoprost como ácido libre es cuantificable en el humor acuoso durante varias horas en animales, y en el plasma humano hasta 1 hora después de la administración. El timolol es cuantificable en el humor acuoso humano tras la administración de timolol por vía tópica ocular y en el plasma hasta 12 horas después de la administración de DuoTrav por vía tópica ocular.

Biotransformación y metabolismo

El metabolismo es el principal mecanismo de depuración del travoprost y de su ácido libre. Las vías metabólicas sistémicas del travoprost como ácido libre son similares a las de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ endógena, que se caracterizan por la reducción del doble enlace 13,14, la oxidación del 15-hidroxilo para formar una cetona y la degradación de la cadena lateral de ácido carboxílico por β -oxidación.

El timolol es metabolizado principalmente por la CYP2D6 siguiendo dos vías. Por una de ellas se forma una cadena lateral de etanolamina en el anillo tiadiazólico y por la otra se genera una cadena lateral etanólica en el nitrógeno morfolínico y una segunda cadena lateral similar con un grupo funcional carbonilo adyacente al nitrógeno. El timolol no se metaboliza en el interior del ojo.

Eliminación

El travoprost como ácido libre y el timolol, junto con sus metabolitos respectivos, se excretan fundamentalmente por la orina. De una dosis ocular de travoprost, se recupera menos del 2% en la orina como travoprost en forma de ácido libre. De una dosis de timolol, se recupera alrededor del 20% en la orina como fármaco original y el resto se excreta como metabolitos.

En el plasma, el travoprost como ácido libre se halla en concentraciones muy bajas y desaparece rápidamente, por lo que no se ha podido determinar su vida media de eliminación. La vida media de eliminación plasmática del timolol es de unas 4 horas.

Linealidad o alinealidad

El travoprost y el timolol tienen una farmacocinética lineal tras la administración tópica, tanto en monoterapia como combinados.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha estudiado la farmacocinética de DuoTrav en pacientes pediátricos.

Farmacogenómica

En los pacientes con fenotipo metabolizador lento (ML) de la CYP2D6 se detectaron unas concentraciones plasmáticas más altas que en los metabolizadores rápidos (MR). Se han obtenido resultados similares tras la administración de timolol por vía tópica ocular.

12 Estudios clínicos

En un estudio clínico comparativo de 12 meses de duración llevado a cabo en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO inicial media de entre 25 y 27 mmHg, el descenso medio de la PIO con DuoTrav administrado una vez al día, por la mañana, estaba comprendido entre 8 y 10 mmHg. DuoTrav demostró no ser inferior a latanoprost al 0,005% más timolol al 0,5% respecto a la reducción media de la PIO en todos los momentos de evaluación de todas las visitas.

En un estudio clínico comparativo de 3 meses de duración llevado a cabo en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO inicial media de entre 27 y 30 mmHg, la reducción media de la PIO obtenida con DuoTrav una vez al día, por la mañana, era hasta 2 mmHg mayor que la obtenida con travoprost al 0,004% una vez al día, por la noche, y entre 2 y 3 mmHg mayor que la obtenida con timolol al 0,5% dos veces al día. La reducción de la PIO matutina media (8 AM; 24 horas después de la anterior dosis de DuoTrav) fue mayor (en grado estadísticamente significativo) que la obtenida con el travoprost al 0,004% en todas las visitas del estudio.

En dos estudios clínicos comparativos de 3 meses de duración llevados a cabo en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO inicial media comprendida entre 23 y 26 mmHg, la reducción media de la PIO obtenida con DuoTrav una vez al día, por la mañana, era de entre 7 y 9 mmHg. Las reducciones medias de la PIO no eran inferiores (aunque sí numéricamente menores) a las obtenidas con el tratamiento conjunto con travoprost al 0,004% una vez al día, por la noche, y timolol al 0,5% una vez al día, por la mañana.

En un estudio clínico comparativo de 6 semanas de duración llevado a cabo en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO inicial media de entre 24 y 26 mmHg, la reducción media de la PIO obtenida con DuoTrav (con conservante de policuaternio-1) una vez al día, por la mañana, era de 8 mmHg y equivalente a la observada con DuoTrav (con conservante de cloruro de benzalconio).

Los criterios de inclusión eran similares en los diversos estudios clínicos citados, salvo los relativos a la PIO al ingreso y la respuesta al tratamiento hipotensor ocular previo. En el desarrollo clínico de DuoTrav se incluyó a pacientes que no habían recibido nunca tratamiento

y a pacientes que lo estaban recibiendo. Una respuesta insuficiente a la monoterapia no era un criterio de inclusión. DuoTrav se toleró bien, sin que se observaran eventos adversos graves.

Se han llevado a cabo otros estudios aleatorizados con enmascaramiento doble o del observador, y comparativos con tratamiento activo, en los cuales más de 500 pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular recibieron Travoprost 0,004%/Timolol 0,5%.

En muchos de esos estudios se midió el efecto hipotensor ocular de Travoprost 0,004%/Timolol 0,5% tras un período de lavado y se constató un efecto reductor de la PIO respecto a la inicial que concordaba con el observado en los estudios pivotaes descritos más arriba.

13 Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos preclínicos relativos al travoprost y al timolol no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano, según los estudios habituales de toxicidad con dosis únicas y dosis repetidas, de genotoxicidad, de carcinogenicidad y de irritación ocular por administración tópica. También se llevaron a cabo estudios de irritación ocular con travoprost más timolol y no se observaron efectos adversos, salvo una ampliación de la hendidura palpebral y un aumento de la pigmentación del iris en monos, lo cual concuerda con lo observado tras la administración de prostaglandinas por vía tópica ocular en el ser humano. En el apartado 9 EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR se ofrece información detallada sobre los estudios de la función reproductora.

En estudios de fertilidad llevados a cabo en ratas que recibieron travoprost por vía subcutánea se observaron reducciones significativas del número de cuerpos lúteos y de fetos viables, y un aumento de la tasa de pérdidas posimplantacionales tempranas y de reabsorciones con dosis de 10 µg/kg/d (34 veces la DOMRH basada en la SC). Se determinó que la NOEL era de 3 µg/kg/d (10 veces la DOMRH basada en la SC). En cambio, los estudios de fertilidad llevados a cabo en ratas que recibieron timolol no mostraron efectos con dosis orales de hasta 150 mg/kg/d (4050 veces la DOMRH basada en la SC).

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No aplicable.

Precauciones especiales de conservación

Almacenar a temperaturas inferiores a 30 °C.

Precauciones especiales de eliminación

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

Registro sanitario No. INVIMA 2021M-0007609-R1

NOVARTIS MANUFACTURING NV Rijksweg 14, B-2870 Puurs (Belgium)

*Marca registrada de Novartis