

## **. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

DuoTrav 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución.

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Colirio en solución (colirio).  
Solución incolora y transparente.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes 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 hay datos disponibles.

#### 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.

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 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 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.

### **4.3     Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Asma bronquial, historial de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave. Bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardiaca evidente o shock cardiogénico.

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

### **4.4     Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Efectos sistémicos

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

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, límpiense de inmediato y minuciosamente la zona expuesta.

#### Reacciones anafilácticas

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

#### Tratamiento concomitante

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

Cuando DuoTrav se administra a pacientes que ya están recibiendo un medicamento 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 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.

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 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.

#### 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.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción.

Cuando se administran colirios con timolol concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, guanetidina o medicamentos betabloqueantes, antiarrítmicos, glucósidos digitálicos o parasimpaticomiméticos, 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.

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 que pueden quedarse embarazadas 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.

Estudios epidemiológicos bien controlados con betabloqueantes vía sistémica no indicaron efectos de malformaciones, pero algunos efectos farmacológicos tales como bradicardia se observaron en fetos o neonatos. Los datos en un número limitado de embarazos expuestos 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 durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario.

### Lactancia

Se desconoce si travoprost procedente del colirio es excretado en la leche materna humana. Los estudios en animales muestran excreción de travoprost y metabolitos en la leche materna. Timolol se excreta en la leche materna. No obstante, la dosis de timolol para el lactante, calculada a partir de las dosis terapéuticas de timolol en el colirio, sería demasiado baja para provocar betabloqueo clínico. No se recomienda el empleo de DuoTrav 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 ni timolol sobre la fertilidad con dosis más de 250 veces superiores a la dosis oftálmica máxima recomendada para humanos.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **4.8 Reacciones adversas**

En ensayos clínicos que incluyeron 938 pacientes se administró DuoTrav (conservante – cloruro de benzalconio) una vez al día. La reacción adversa más común relacionada con el tratamiento fue hiperemia ocular (15,0%). Casi la totalidad de los pacientes (96%) que experimentaron hiperemia ocular, no interrumpieron el tratamiento como resultado de esta reacción.

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.

**DuoTrav (conservante – cloruro de benzalconio)**

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	nerviosismo.
	No conocida	depresión.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	mareo, dolor de cabeza.
	No conocida	accidente cerebrovascular, síncope, parestesia.
Trastornos oculares	Muy frecuentes	molestia ocular, hiperemia ocular.
	Frecuentes	queratitis punteada, inflamación en la cámara anterior, dolor ocular, fotofobia, tumefacción ocular, hemorragia conjuntival, agudeza visual reducida, alteración visual, visión borrosa, ojo seco, prurito ocular, conjuntivitis, aumento del lagrimeo, eritema del párpado, blefaritis, astenopia, crecimiento de pestañas.
	Poco frecuentes	erosión corneal, queratitis, alergia ocular, edema conjuntival, edema del párpado.
	Raras	iritis.
Trastornos cardiacos	No conocida	edema macular, ptosis palpebral, alteración corneal.
	Frecuentes	frecuencia cardiaca irregular, descenso de la frecuencia cardiaca.
	Poco frecuentes	arritmia.
Trastornos vasculares	No conocida	insuficiencia cardiaca, taquicardia.
	Frecuentes	incremento de la presión sanguínea, descenso de la presión sanguínea.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	broncoespasmo.
	Poco frecuentes	disnea, tos, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, molestia nasal, goteo postnatal.
	No conocida	asma.
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuentes	urticaria, hiperpigmentación de la piel (periocular).
	Poco frecuentes	dermatitis de contacto.
	Raras	alopecia.
	No conocida	rash.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	dolor en las extremidades.
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	cromaturia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	sed.
	No conocida	dolor torácico.

En 3 ensayos clínicos realizados para el desarrollo de DuoTrav (conservante-polyquaternium-1), 372 pacientes/sujetos fueron expuestos durante hasta 12 meses. La reacción adversa relacionada con el tratamiento con DuoTrav (conservante- polyquaternium-1) notificada con mayor frecuencia fue hiperemia ocular (11,8%), incluyendo hiperemia conjuntival u ocular. La mayoría de los pacientes (91%) que experimentaron hiperemia ocular, no interrumpieron el tratamiento como resultado de esta reacción.

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

**DuoTrav (conservante-polyquaternium-1)**

<b>Sistema de clasificación por órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	cefalea
Trastornos oculares	Frecuentes	dolor ocular, molestia ocular, ojo seco, prurito en el ojo, hiperemia ocular
	Poco frecuentes	queratitis punteada, iritis, fotofobia, visión borrosa, conjuntivitis, meibomianitis, costra en margen de párpado, astenopia, lagrimeo aumentado, crecimiento de pestañas
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	bradicardia
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	hipotensión
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	cambio de color de la piel, crecimiento anormal del pelo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	fatiga
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	frecuencia cardiaca disminuida

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

*Travoprost*

*Trastornos oculares* uveítis, trastorno conjuntival, folículos conjuntivales, hiperpigmentación del iris.

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo* exfoliación de la piel.

*Timolol*

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición* hipoglucemia.



*Trastornos del sistema nervioso* isquemia cerebral, miastenia gravis.

*Trastornos oculares* diplopía.

*Trastornos cardiacos* paro cardiaco, bloqueo auriculoventricular, palpitaciones.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos* insuficiencia respiratoria, congestión nasal.

*Trastornos gastrointestinales* diarrea, náusea.

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

#### **4.9 Sobredosis**

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

Los síntomas más frecuentes de una sobredosis sistémica con timolol son 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 (8AM-24 horas después de la última dosis de DuoTrav) en comparación con travoprost en todas las visitas a lo largo del ensayo.

En dos ensayos clínicos controlados, de tres meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 23 a 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de DuoTrav administrado una vez al día por la mañana fue de 7 a 9 mmHg. Las reducciones de la PIO media fueron no inferiores, aunque numéricamente más bajas, que las alcanzadas con el tratamiento concomitante con travoprost 40 microgramos/ml administrado una vez al día por la noche y timolol 5 mg/ml administrado una vez al día por la mañana.

En un ensayo clínico controlado, de 6 semanas, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 24 a 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de DuoTrav (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 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 1,34 ng/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  $\beta$ -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, en comparación 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 de reproducción con travoprost por vía sistémica en ratas, ratones y conejos. Los hallazgos de embrioletalidad temprana, pérdida tras implantación y fetotoxicidad se relacionan con la actividad agonista del receptor PF del útero. En ratas gestantes, la administración sistémica de travoprost a dosis de más de 200 veces la dosis clínica durante el período de organogénesis dio lugar a un aumento en la incidencia de malformaciones. Se detectaron niveles bajos de radioactividad en el líquido amniótico y en los tejidos fetales de ratas gestantes a las que se administró  $^3\text{H}$ -travoprost. Los estudios de reproducción y desarrollo han mostrado un potente efecto sobre la pérdida fetal, con un elevado índice en ratas y ratones (180 pg/ml y 30 pg/ml plasmáticos, respectivamente) a exposiciones de 1,2 a 6 veces la exposición clínica (hasta 25 pg/ml).

#### Timolol

Datos preclínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis múltiple, genotoxicidad y potencial carcinogénico, revelaron que timolol no presenta especial riesgo en humanos. Estudios de toxicidad sobre la reproducción con timolol mostraron osificación fetal retardada en ratas sin efectos adversos en el desarrollo posnatal (7.000 veces la dosis clínica) y un incremento de resorción fetal en conejos (14.000 veces la dosis clínica).

## **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 Período de validez**

3 años.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Frasco oval de 2,5 ml con gotero dispensador y tapón de rosca, todo de polipropileno presentado en un envoltorio.

Envases de 1, 3 ó 6 frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Alcon Laboratories (UK) Ltd.  
Boundary Way,  
Hemel Hempstead,  
Herts HP2 7UD  
Reino Unido.

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/338/001-3

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de autorización: 24/04/06

Fecha de la última revalidación: 07/10/10

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2011

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **OTROS DATOS**

### **Condiciones de dispensación**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

### **Condiciones de la prestación farmacéutica**

Medicamento reembolsable por el Sistema Nacional de Salud

### **Presentación y PVP IVA**

Envase con 2,5 ml, 23,42 €.