

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FILIOP 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).

#### Excipientes con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 2 mg de hidroxiestereato de macroglicérol 40 (ver sección 4.4).

Cada ml de solución contiene 7,5 mg de propilenglicol.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución (colirio).

Solución acuosa transparente, incolora y prácticamente libre de partículas.

pH: 5,5 – 7,5

Osmolaridad: 290 mOsm/kg  $\pm$  10% (261-319 mOsm/kg)

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

FILIOP 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 FILIOP 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 travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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 FILIOP (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

#### Forma de administración

Vía oftálmica.

FILIOP es una solución estéril que no contiene conservantes. Debe instruirse a los pacientes para que se laven las manos antes de usarlo y evitar tocar los ojos y las áreas circundantes con la punta del envase ya que se podría dañar el ojo.

Debe instruirse a los pacientes que las soluciones oftálmicas, si se usan de manera incorrecta, pueden contaminarse con bacterias comúnmente conocidas y causar infecciones oculares. Usar soluciones contaminadas puede ocasionar daños graves en el ojo y la consiguiente pérdida de visión.

Para prevenir la 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 el tapón cuentagotas 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 los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local (ver sección 4.4).

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

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

Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto blandas antes de la aplicación de FILIOP 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 nodo sinusal 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 tópica es inferior a la de administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

##### Trastornos cardíacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej. cardiopatía coronaria, angina de 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.

FILIOP 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 con 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 agentes betabloqueantes

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 de 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

Los pacientes con historial de atopía 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 interactuar 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 dispone de experiencia con travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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<sub>2α</sub>. Se recomienda precaución cuando se utiliza FILIOP 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 de riesgo conocidos de edema macular cistoide.

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

#### Excipientes

FILIOP contiene hidroxistearato de macrogolglicerol 40, que puede causar reacciones en la piel.

Este medicamento contiene 7,5 mg de propilenglicol por cada ml de solución.

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

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

Cuando se administra una solución oftálmica betabloqueante concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, agentes 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 betabloqueo sistémico (p. ej. disminución de frecuencia cardiaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (p. 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 medicamentos 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

FILIOP 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.

No se dispone de datos, o éstos son limitados, relativos al uso de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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 FILIOP hasta el parto.

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

#### Lactancia

Se desconoce si travoprost procedente del colirio se excreta 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 teniendo 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 reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

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

#### Fertilidad

No existen datos en relación a los efectos de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución sobre la fertilidad humana. Los 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**

La influencia de FILIOP sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos que incluyeron 2.170 pacientes tratados con travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución, 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.

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	hipersensibilidad.
Trastornos psiquiátricos	Raras	nerviosismo.
	Frecuencia no conocida	depresión.
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	mareo, cefalea.
	Frecuencia no conocida	accidente cerebrovascular, síncope, parestesia.
Trastornos oculares	Muy frecuentes	hiperemia ocular.
	Frecuentes	queratitis puntiforme, dolor ocular, deterioro visual, visión borrosa, ojo seco, prurito en el ojo, molestia ocular, irritación ocular.
	Poco frecuentes	queratitis, iritis, conjuntivitis, inflamación en la cámara anterior, blefaritis, fotofobia, agudeza visual disminuida, astenopía, hinchazón ocular, lagrimeo aumentado, eritema del párpado, crecimiento de las pestañas, alergia ocular, edema conjuntival, edema palpebral.
	Raras	erosión corneal, meibomitis, hemorragia conjuntival, costra en margen palpebral, triquiasis, distiquiasis.
	Frecuencia no conocida	edema macular, ptosis palpebral, alteración corneal.
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	bradicardia.
	Raras	arritmia, frecuencia cardiaca irregular.
	Frecuencia no conocida	insuficiencia cardiaca, taquicardia, dolor torácico, palpitaciones.
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	hipertensión, hipotensión.

	Frecuencia 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.
	Frecuencia no conocida	asma.
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida	disgeusia.
Trastornos hepatobiliares	Raras	alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	dermatitis de contacto, hipertrichosis.
	Raras	urticaria, cambio de color de la piel, alopecia, hiperpigmentación de la piel (periocular).
	Frecuencia no conocida	erupción.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	dolor en una extremidad.
Trastornos renales y urinarios	Raras	cromaturia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	sed, fatiga.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con uno de los principios activos y pueden ser provocadas potencialmente por FILIOP:

#### Travoprost

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos oculares	uveítis, trastorno conjuntival, folículos conjuntivales, hiperpigmentación del iris.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exfoliación de la piel.

#### Timolol

Al igual que otros medicamentos oftálmicos aplicados por vía tópica, timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar efectos adversos similares a los observados con agentes 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 la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Reacciones adversas</b>
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	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 de coroides después de cirugía de filtración (ver sección 4.4), sensibilidad corneal disminuida, diplopía.
Trastornos cardíacos	Dolor torácico, palpitaciones, edema, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo auriculoventricular, parada cardíaca.
Trastornos vasculares	Fenómeno de Raynaud, frío en las manos y pies.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente).
Trastornos gastrointestinales	Disgeusia, 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 las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

#### 4.9. Sobredosis

No es probable que se produzca una sobredosis tóxica con FILIOP 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 FILIOP, 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

FILIOP 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 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 agente 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 tópica por vía 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 una PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución administrado una vez al día por la mañana, fue de 8 a 10 mmHg. La no inferioridad de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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 una PIO basal media de 27 a 30 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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 travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución) 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 una PIO basal media de 23 a 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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 una PIO basal media de 24 a 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución (conservante-polyquaternium-1) administrado una vez al día por la mañana fue de 8 mmHg, equivalente a la de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución (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 travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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 travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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 travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución una vez al día, el estado estacionario medio de timolol  $C_{m\acute{a}x}$  fue de 1,34 ng/ml y la  $T_{m\acute{a}x}$  fue aproximadamente de 0,69 horas.

### Distribución

Después de la administración oftálmica de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución, 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 hasta 12 horas después de la administración oftálmica de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución.

### 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 travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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 travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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, travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución conservado con polyquaternium-1 produjo mínima toxicidad en la superficie ocular, en comparación con el colirio conservado con cloruro de benzalconio.

#### Travoprost

La administración oftálmica tópica de travoprost en monos a concentraciones de hasta 0,012% en el ojo derecho, dos veces al día durante un año, no provocó toxicidad sistémica.

Se han realizado estudios de toxicidad 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**

Hidroxiestearato de macroglicerol (valor nominal: 40)

Cloruro de sodio

Propilenglicol (E1520)

Ácido bórico

Manitol (E421)

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Agua purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

FILIOP debe desecharse 28 días después de la primera apertura del frasco.

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

Conservar por debajo de 25°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Caja de cartón que contiene un envase multidosis (PP) blanco de 5 mL con bomba (PP, HDPE, LDPE), un cilindro de presión y un tapón (HDPE) que contiene 2,5 mL de la solución oftálmica.

El producto está disponible en los siguientes tamaños de envase:

Envase de 1 y 3 frascos.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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

Horus Pharma

22, Allée Camille MUFFAT

Inedi 5

06200 Nice

Francia

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

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

Junio 2018

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)