



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juillet 2016

travoprost, timolol

DUOTRAV 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre en solution

1 flacon de 2,5 ml (CIP : 34009 375 749 4 5)

Laboratoire ALCON FRANCE

Code ATC	S01ED51 (antiglaucomeux et myotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« DUOTRAV est indiqué chez l'adulte pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 24/04/2006 (procédure centralisée) Rectificatifs : - 17/02/2012 : harmonisation des RCP de la classe - 25/07/2013 : mise à jour des données cliniques - 13/06/2014 : mise à jour des conditions de conservation - 17/09/2014 : mise à jour de la durée de conservation et modification de la rubrique Posologie - 20/01/2015 : ajout de nouvelles présentations (B/3 et B/6) non disponibles en France	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	S S01 S01E S01ED S01ED51	Organes sensoriels Médicaments ophtalmologiques Antiglaucomateux et myotiques Agents beta-bloquants timolol, association

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 25/08/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 11 mai 2011, la Commission a considéré que le SMR de DUOTRAV était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« DUOTRAV est indiqué chez l'adulte pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude publiée dans la littérature, monocentrique, randomisée, en simple-aveugle, ayant comparé l'association travoprost/timolol (DUOTRAV) à l'association latanoprost/timolol (XALACOM) chez 42 patients atteints de glaucome à angle ouvert insuffisamment contrôlé par le latanoprost en monothérapie¹. Ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/03/2014 au 28/02/2015). Ces données n'ont pas permis de mettre en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » le 17/02/2012 (harmonisation des RCP de la classe) et le 25/07/2013 (mise à jour des données cliniques) (voir en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), DUOTRAV a fait l'objet de 232.345 prescriptions. DUOTRAV a été majoritairement prescrit dans le glaucome sans précision (44 %), le glaucome primitif à angle ouvert (37 %) et le glaucome limite (11 %).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le glaucome chronique à angle ouvert et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte².

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 11 mai 2011, la place de DUOTRAV dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. DUOTRAV, association fixe d'un analogue de prostaglandine (travoprost) et d'un bêta-bloquant (timolol), est un antiglaucomeux de seconde intention chez les patients qui ont une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement.

Il convient de souligner que les conservateurs présents dans les collyres multidoses peuvent induire, du fait d'une administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire. Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society* (2014), l'EMA conclut à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur, en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs, la population pédiatrique et les traitements à long terme.

¹ Konstas AGP, Voudouragkaki IC, Boboridis KG et al. 24-hour Efficacy of Travoprost/Timolol BAK-Free Versus Latanoprost /Timolol Fixed Combinations in Patients Insufficiently Controlled with Latanoprost. *Advances in Therapy*. 2014;31:592-603

² European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014)

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 11 mai 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le glaucome à angle ouvert et l'hypertension oculaire sont des affections sévères pouvant entraîner la cécité.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications de ces maladies.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Ce médicament est un médicament de seconde intention.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DUOTRAV reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

Dernières modifications du RCP :

Résumé des caractéristiques du 02/2009	Résumé des caractéristiques du 01/2015
1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT	1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT
DuoTrav 40 microgrammes/mL + 5 mg/mL collyre en solution	DuoTrav 40 microgrammes/mL + 5 mg/mL collyre en solution.
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
1 mL de solution contient 40 microgrammes de travoprost et 5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol)	Chaque mL de solution contient 40 microgrammes de travoprost et 5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol).
Excipients:	Excipient(s) à effet notoire:
chlorure de benzalkonium 0,15 mg , huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (HCO-40) 5 mg (voir section 4.4)	Chaque mL de solution contient du polyquaternium-1 (POLYQUAD) 10 microgrammes, du propylène glycol 5 mg, de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 1 mg (voir section 4.4).
Pour tous les excipients, voir section 6.1.	Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	3. FORME PHARMACEUTIQUE
Collyre en solution (collyre)	Collyre en solution (collyre).
Solution incolore et limpide	Solution incolore et limpide.
4. DONNÉES CLINIQUES	4. DONNÉES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques	4.1 Indications thérapeutiques
Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement (voir section 5.1).	DuoTrav est indiqué chez l'adulte pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement (voir section 5.1).
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
Utilisation chez les adultes et les sujets âgés	Posologie. Utilisation chez les adultes et les sujets âgés.
La posologie est d'une goutte de DuoTrav dans le cul de sac conjonctival de	La posologie est d'une goutte de DuoTrav dans le cul de sac conjonctival de

l'œil ou des yeux atteint(s), une fois par jour, le matin ou le soir. Il doit être administré tous les jours à la même heure. Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après l'administration est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des traitements administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des réactions indésirables systémiques. En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes (voir section 4.5). Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s). En cas de remplacement d'un autre traitement antiglaucomateux ophtalmique par DuoTrav, interrompre l'autre médicament et commencer DuoTrav le jour suivant. <u>Utilisation chez les enfants</u> L'efficacité et la tolérance de DuoTrav chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies ; son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients jusqu'à ce que de nouvelles données soient disponibles. <u>Utilisation chez les insuffisants hépatiques et rénaux</u> Aucune étude n'a été effectuée avec DuoTrav ou avec timolol 5 mg/ml collyre chez les insuffisants hépatiques ou rénaux. Travoprost a été étudié chez les insuffisants hépatiques modérés à sévères et chez les insuffisants rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine jusqu'à 14 ml/min). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez ces patients. Voie oculaire.	l'œil ou des yeux atteint(s), une fois par jour, le matin ou le soir. Il doit être administré tous les jours à la même heure. Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s). <u>Populations particulières.</u> Insuffisants hépatiques et rénaux Aucune étude n'a été effectuée avec DuoTrav ou avec timolol 5 mg/ml collyre chez les insuffisants hépatiques ou rénaux. Travoprost a été étudié chez les insuffisants hépatiques modérés à sévères et chez les insuffisants rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine jusqu'à 14 ml/min). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez ces patients. Les patients insuffisants hépatiques ou rénaux ne nécessitent pas d'adaptation de la posologie avec DuoTrav (voir section 5.2). <u>Population pédiatrique</u> La sécurité et l'efficacité de DuoTrav chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. <u>Mode d'administration</u> Voie oculaire. Le patient doit retirer le sachet protecteur juste avant la première utilisation. Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou la
--	---

Le patient doit retirer le sachet protecteur juste avant la première utilisation. Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon.	fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale (voir section 4.4). En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes (voir section 4.5). En cas de remplacement d'un autre médicament antiglaucomateux ophtalmique par DuoTrav, interrompre l'autre médicament et commencer DuoTrav le jour suivant. Les patients doivent enlever leurs lentilles de contact avant instillation de DuoTrav et attendre 15 minutes après l'instillation avant de poser des lentilles de contact (voir section 4.4).
4.3 Contre-indications	4.3 Contre-indications
Hypersensibilité au travoprost, au timolol ou à l'un des excipients. Asthme bronchique, antécédent d'asthme bronchique ou bronchopneumopathie chronique obstructive sévère. Bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré, insuffisance cardiaque confirmée ou choc cardiogénique. Rhinite allergique sévère et hyperréactivité bronchique ; dystrophies cornéennes ; hypersensibilité aux autres bêta-bloquants.	Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients énumérés à la section 6.1. Hypersensibilité aux autres bêta-bloquants. Pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère. Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré non contrôlé par un pacemaker, insuffisance cardiaque confirmée, choc cardiogénique. Rhinite allergique sévère et dystrophies cornéennes.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
<u>Effets systémiques</u> Comme d'autres agents ophtalmiques à usage local, le travoprost et le timolol passent dans la circulation générale. Du fait de la présence du composant bêta-adrénergique, le timolol, des réactions indésirables cardiovasculaires et pulmonaires, identiques à celles rencontrées avec les bêta-bloquants administrés par voie systémique, peuvent se produire. L'insuffisance cardiaque doit être correctement contrôlée avant de débiter du traitement par le timolol. Chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque sévère, les signes d'insuffisance cardiaque doivent être recherchés et la fréquence cardiaque doit être contrôlée.	<u>Effets systémiques</u> Comme d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, le travoprost et le timolol passent dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le timolol, des effets cardiovasculaires, pulmonaires, et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les médicaments bêta-bloquants administrés par voie systémique peuvent se produire. La fréquence des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique locale est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, voir section 4.2. <u>Troubles cardiaques</u> Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple, maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension, le traitement par bêta-bloquants doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres substances actives doit être considéré. Chez ces patients une

Après administration de maléate de timolol, des manifestations respiratoires et cardiaques pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme chez les patients asthmatiques et, rarement, un décès associé à une insuffisance cardiaque, ont été rapportées. Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à hypoglycémies spontanées ou chez les patients diabétiques (présentant notamment un diabète instable), car les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.	surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables. En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants ne devront être prescrits qu'avec prudence aux patients atteints d'un bloc cardiaque de premier degré. <u>Troubles vasculaires</u> Les patients atteints troubles circulatoires périphériques sévères (c'est à dire des formes sévères de la maladie, ou du syndrome, de Raynaud) doivent être traités avec prudence. <u>Troubles respiratoires</u> Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques. DuoTrav doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et seulement si le bénéfice potentiel semble supérieur au risque potentiel. <u>Hypoglycémie / diabète</u> Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable dans la mesure où les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë. <u>Faiblesse musculaire</u> Il a été rapporté que les médicaments bêta-bloquants pouvaient aggraver la faiblesse musculaire accompagnant certains symptômes de la myasthénie (par exemple : diplopie, ptosis et faiblesse générale). <u>Maladies cornéennes</u> Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence. <u>Décollement choroïdien</u> Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (ex: timolol, acétazolamide). <u>Autres bêta-bloquants</u> L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquants systémiques peuvent être majorés en cas d'administration de timolol à des
--	--

Ils peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie et entraîner une aggravation d'un angor de Prinzmetal, des troubles circulatoires (centraux et périphériques) sévères et une hypotension. <u>Réactions anaphylactiques</u> Les patients, traités par bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à différents allergènes, peuvent ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques. <u>Traitement concomitant</u> Le timolol peut interagir avec d'autres médicaments (voir section 4.5). L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquants par voie systémique peuvent être majorés en cas d'administration de DuoTrav à des patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie orale. L'utilisation de deux bêta-bloquants ou de deux prostaglandines par voie oculaire n'est pas recommandée. <u>Effets oculaires</u> Le travoprost peut modifier progressivement la couleur des yeux en augmentant le nombre de mélanosomes (granules pigmentaires) dans les mélanocytes. Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de changement permanent de la couleur de l'oeil. Un traitement unilatéral peut avoir pour conséquence une hétérochromie définitive. Les effets à long terme sur les mélanocytes et leurs conséquences ne sont actuellement pas connus. La modification de couleur de l'iris évolue lentement et peut passer inaperçue pendant des mois, voire des années. Le changement de la couleur des yeux a	patients recevant déjà un médicament bêta-bloquant par voie orale. La réponse de ces patients doit être surveillée attentivement. L'utilisation concomitante de deux agents bloquants bêta-adrénergiques n'est pas recommandée (voir section 4.5). <u>Anesthésie chirurgicale</u> Les bêta-bloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit du timolol. <u>Hyperthyroïdie</u> Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes d'hyperthyroïdie. <u>Contact cutané</u> Les prostaglandines et les analogues de prostaglandines sont des substances biologiquement actives pouvant être absorbées par la peau. Les femmes enceintes ou souhaitant le devenir devront prendre des précautions appropriées afin d'éviter une exposition directe au contenu du flacon. En cas de contact accidentel avec le contenu du flacon, laver immédiatement et soigneusement la zone concernée. <u>Réactions anaphylactiques</u> Les patients traités par des bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à différents allergènes peuvent être plus réactifs à des administrations répétées de tels allergènes et ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques. <u>Traitement concomitant</u> Des interactions du timolol avec d'autres médicaments ont été décrites (voir section 4.5). L'utilisation de deux prostaglandines topiques n'est pas recommandée. (voir section 4.5). <u>Effets oculaires</u> Le travoprost peut modifier progressivement la couleur des yeux en augmentant le nombre de mélanosomes (granules pigmentaires) dans les mélanocytes. Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de changement permanent de la couleur de l'oeil. Un traitement unilatéral peut avoir pour conséquence une hétérochromie définitive. Les effets à long terme sur les mélanocytes et leurs conséquences ne sont actuellement pas connus.
---	---

surtout été observé chez des patients ayant l'iris bicolore, c'est-à-dire bleu-marron, gris-marron, jaune-marron et vert-marron ; cependant il a également été observé chez des patients ayant des yeux marron. Généralement, pour l'œil concerné, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie, mais l'iris peut devenir, en partie ou en totalité, brun plus foncé. Après l'arrêt du traitement, aucune augmentation ultérieure de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée. Au cours des essais cliniques contrôlés, un assombrissement de la peau périorbitaire et/ou palpébrale associé à l'utilisation du travoprost a été rapporté. Le travoprost peut modifier progressivement les cils de l'œil ou des yeux traité(s). Au cours des essais cliniques ces changements, représentés par une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et/ou du nombre de cils, ont été observés chez la moitié des patients environ. Le mécanisme de modifications des cils et ses conséquences à long terme sont actuellement inconnus. Lors des études chez le singe, le travoprost a entraîné une légère augmentation de la fente palpébrale. Cependant, cet effet n'a pas été observé au cours des essais cliniques et est considéré comme étant spécifique à l'espèce. Il n'y a aucune donnée concernant l'utilisation de DuoTrav sur un œil inflammatoire, dans les glaucomes néovasculaires, à angle étroit ou à angle fermé ou congénitaux. L'expérience est encore limitée en ce qui concerne les atteintes oculaires d'origine thyroïdienne, le glaucome à angle ouvert des patients pseudophaques et les glaucomes pigmentaires ou pseudoexfoliatifs. Il est recommandé d'utiliser DuoTrav avec précaution chez des patients aphaques, pseudophaques présentant une rupture de la capsule postérieure ou porteurs d'implant de chambre antérieure ou chez des patients présentant des facteurs de risques connus d'œdème maculaire cystoïde. Chez les patients présentant des facteurs de risques connus aux iritis/uvéites, DuoTrav devra être utilisé avec précaution.	La modification de couleur de l'iris évolue lentement et peut passer inaperçue pendant des mois, voire des années. Le changement de la couleur des yeux a surtout été observé chez des patients ayant l'iris bicolore, c'est-à-dire bleu-marron, gris-marron, jaune-marron et vert-marron; cependant il a également été observé chez des patients ayant des yeux marrons. Généralement, pour l'œil concerné, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie, mais l'iris peut devenir, en partie ou en totalité, brun plus foncé. Après l'arrêt du traitement, aucune augmentation ultérieure de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée. Au cours des essais cliniques contrôlés, un assombrissement de la peau périorbitaire et/ou palpébrale associé à l'utilisation du travoprost a été rapporté. Des changements périorbitaires et ciliaires se traduisant par un approfondissement du sillon palpébral ont été observés avec les analogues de prostaglandines. Le travoprost peut modifier progressivement les cils de l'œil ou des yeux traité(s). Au cours des essais cliniques ces changements, représentés par une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et/ou du nombre de cils, ont été observés chez la moitié des patients environ. Le mécanisme de modification des cils et ses conséquences à long terme sont actuellement inconnus. Lors des études chez le singe, le travoprost a entraîné une légère augmentation de la fente palpébrale. Cependant, cet effet n'a pas été observé au cours des essais cliniques et est considéré comme étant spécifique à l'espèce. Il n'y a aucune donnée concernant l'utilisation de DuoTrav sur un œil inflammatoire, dans les glaucomes néovasculaires, à angle étroit ou à angle fermé ou congénitaux. L'expérience est encore limitée en ce qui concerne les atteintes oculaires d'origine thyroïdienne, le glaucome à angle ouvert des patients pseudophaques et les glaucomes pigmentaires ou pseudoexfoliatifs. Des œdèmes maculaires ont été rapportés durant le traitement avec les analogues de la prostaglandine F_{2α}. Il est recommandé d'utiliser DuoTrav avec précaution chez des patients aphaques, pseudophaques présentant une rupture de la capsule postérieure ou porteurs d'implant de chambre antérieure ou chez des patients présentant des facteurs de risques connus d'œdème maculaire cystoïde. Chez les patients présentant des facteurs de risques connus aux iritis/uvéites, et chez les patients présentant une inflammation intraoculaire active, DuoTrav devra être utilisé avec précaution.
--	---

DuoTrav contient du chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Le contact avec les lentilles de contact souples doit être évité. Les patients doivent enlever leurs lentilles de contact avant instillation de DuoTrav et attendre 15 minutes après l'instillation avant de poser des lentilles de contact. DuoTrav contient de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 qui peut entraîner des réactions cutanées.	Excipients DuoTrav contient du propylène glycol qui peut entrainer une irritation cutanée. DuoTrav contient de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 qui peut entraîner des réactions cutanées. Les patients doivent être informés d'enlever leurs lentilles de contact avant instillation de DuoTrav et d'attendre 15 minutes après instillation de DuoTrav avant de poser des lentilles de contact (voir section 4.2).
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Des effets additionnels de type hypotension et/ou bradycardie marquée peuvent survenir lors d'une administration concomitante de collyres de timolol et d'antagonistes du calcium, de guanéthidine ou de bêta-bloquants, d'antiarythmiques, de glycosides digitaliques ou de parasympathomimétiques, administrés par voie orale. La poussée hypertensive réactionnelle survenant lors de l'arrêt brutal de la clonidine peut être majorée en cas d'administration de bêta-bloquants. Les bêta-bloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (voir section 4.4).	Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée avec travoprost ou timolol. Un effet additif, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie, peut être observé lors de l'administration simultanée de solution ophtalmique de bêta-bloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (notamment l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine administrés par voie orale. La poussée hypertensive réactionnelle survenant lors de l'arrêt brutal de la clonidine peut être majorée en cas d'administration de bêta-bloquants. Une potentialisation de l'effet bêta-bloquant systémique (par exemple : diminution du rythme cardiaque, dépression) a été rapportée lors de l'association de traitements inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple : quinidine, fluoxétine, et paroxétine) et de timolol. Des mydriases ont été occasionnellement rapportées lorsque les bêta-bloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante. Les bêta-bloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des médicaments antidiabétiques. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (voir section 4.4).
4.6 Grossesse et allaitement	4.6 Fertilité, grossesse et allaitement
Femmes susceptibles d'être enceintes / contraception	Femmes susceptibles d'être enceintes/contraception

DuoTrav ne doit pas être utilisé chez la femme susceptible d'être enceinte à moins qu'une contraception adéquate ne soit mise en place (voir section 5.3). <u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de travoprost en collyre chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec le travoprost ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir section 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. Des études épidémiologiques sur l'utilisation de bêta-bloquants systémiques n'ont pas révélé d'effets malformatifs, mais quelques effets pharmacologiques tels que la bradycardie ont été observés chez le fœtus et le nouveau-né. L'utilisation de timolol en collyre au cours d'un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun effet indésirable sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né, mais un cas de bradycardie et d'arythmie a été rapporté chez le fœtus d'une femme traitée par du timolol collyre. A ce jour, aucune autre donnée épidémiologique n'est disponible. DuoTrav ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue. <u>Allaitement</u> Il n'existe pas de données concernant l'excrétion du travoprost collyre dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du travoprost et de ses métabolites dans le lait maternel. Le timolol est excrété dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques du timolol collyre, la quantité de timolol serait trop faible pour entraîner un effet bêta-bloquant chez le nourrisson. L'utilisation du DuoTrav n'est pas recommandée pendant l'allaitement.	DuoTrav ne doit pas être utilisé chez la femme susceptible d'être enceinte à moins qu'une contraception adéquate ne soit mise en place (voir section 5.3). <u>Grossesse</u> Le travoprost a des effets pharmacologiques nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de DuoTrav ou de ses composants individuels chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêta-bloquants sont administrés par la voie orale. De plus, les signes et les symptômes d'un effet bêta-bloquant (par exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêta-bloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si DuoTrav est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement pendant les premiers jours de sa vie. DuoTrav ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir la section 4.2. <u>Allaitement</u> Il n'existe pas de données concernant l'excrétion du travoprost collyre dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du travoprost et de ses métabolites dans le lait maternel. Le timolol qui est excrété dans le lait maternel peut entraîner des effets indésirables graves chez les nourrissons allaités. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenues dans les collyres, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à produire les symptômes cliniques des bêta-bloquants chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir la section 4.2. L'utilisation du DuoTrav n'est pas recommandée pendant l'allaitement. <u>Fécondité</u> Il n'existe pas de donnée sur les effets du DuoTrav sur la fécondité humaine. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du travoprost ou du timolol sur la fécondité à des doses 250 fois supérieures aux doses oculaires maximales recommandées chez l'homme.
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines DuoTrav n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des

Comme avec tout collyre, une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.	véhicules et à utiliser des machines Comme avec tout collyre, une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent survenir. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.																					
4.8 Effets indésirables Au cours des études cliniques incluant 721 patients, DuoTrav a été administré une fois par jour. Aucun effet indésirable ophtalmique ou systémique grave lié au DuoTrav n'a été rapporté. L'effet indésirable le plus fréquent lié au traitement était l'hyperémie oculaire (15,0%). La plupart des patients atteints d'hyperhémie (98%) n'ont pas arrêté le traitement pour cette raison. Les effets indésirables suivants ont été estimés comme liés au traitement et ont été listés ci-après de la façon suivante : très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100 à <1/10), peu fréquents (>1/1.000 à ≤1/100), rares (>1/10.000 à ≤1/1.000), ou très rares (≤1/10.000). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant l'ordre décroissant de gravité. <u>Affections psychiatriques :</u> Fréquentes : nervosité <u>Affections du système nerveux :</u> Fréquentes : étourdissement, maux de tête <u>Affections oculaires</u> Très fréquentes : irritation oculaire, hyperémie oculaire Fréquentes : kératite ponctuée, effet Tyndall, trouble de la chambre antérieure, douleur oculaire, photophobie, gonflement oculaire, hémorragie conjonctivale, coloration cornéenne, gêne oculaire, sensation anormale dans l'œil, acuité visuelle réduite, trouble visuel, vision floue, sécheresse oculaire, prurit oculaire, conjonctivite allergique, larmoiement augmenté, irritation des	4.8 Effets indésirables Résumé du profil de tolérance Au cours des études cliniques incluant 2170 patients, traités par DuoTrav l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté comme lié au traitement était l'hyperémie oculaire (12,0%). Résumé tabulé des effets indésirables Les effets indésirables recensés dans le tableau ci-dessous ont été observés lors des essais cliniques ou après commercialisation. Ils sont présentés par classe de systèmes d'organes et listés ci-après de la façon suivante : très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100 à <1/10), peu fréquents (≥1/1.000 à <1/100), rares (≥1/10.000 à <1/1.000), très rares (<1/10.000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. <table><tr><th>Classe de système d'organe</th><th>Fréquence</th><th>Effets indésirables</th></tr><tr><td>Affections du système immunitaire</td><td>Peu fréquente</td><td>hypersensibilité</td></tr><tr><td rowspan="2">Affections psychiatriques</td><td>Rare</td><td>nervosité.</td></tr><tr><td>Indéterminée</td><td>dépression.</td></tr><tr><td rowspan="2">Affections du système nerveux</td><td>Peu fréquente</td><td>étourdissement, maux de tête.</td></tr><tr><td>Indéterminée</td><td>accident cérébrovasculaire, syncope, paresthésie.</td></tr><tr><td rowspan="2">Affections oculaires</td><td>Très fréquente</td><td>hyperhémie oculaire.</td></tr><tr><td>Fréquent</td><td>kératite ponctuée, douleur oculaire, trouble visuel, vision floue,</td></tr></table>	Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables	Affections du système immunitaire	Peu fréquente	hypersensibilité	Affections psychiatriques	Rare	nervosité.	Indéterminée	dépression.	Affections du système nerveux	Peu fréquente	étourdissement, maux de tête.	Indéterminée	accident cérébrovasculaire, syncope, paresthésie.	Affections oculaires	Très fréquente	hyperhémie oculaire.	Fréquent	kératite ponctuée, douleur oculaire, trouble visuel, vision floue,
Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables																				
Affections du système immunitaire	Peu fréquente	hypersensibilité																				
Affections psychiatriques	Rare	nervosité.																				
	Indéterminée	dépression.																				
Affections du système nerveux	Peu fréquente	étourdissement, maux de tête.																				
	Indéterminée	accident cérébrovasculaire, syncope, paresthésie.																				
Affections oculaires	Très fréquente	hyperhémie oculaire.																				
	Fréquent	kératite ponctuée, douleur oculaire, trouble visuel, vision floue,																				

paupières, érythème des paupières, dermatites des paupières, asthénopie, poussée de cils. <i>Peu fréquentes</i> : douleur des paupières, allergie oculaire, œdème conjonctival, blépharite, œdème des paupières, prurit des paupières <u>Affections vasculaires</u> : Fréquentes : fréquence cardiaque irrégulière, augmentation de la pression artérielle, diminution de la fréquence cardiaque, diminution de la pression artérielle <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> : Fréquente : bronchospasme <i>Peu fréquentes</i> : dyspnée, toux, irritation de la gorge, rhinopharyngite <u>Affections hépatobiliaires</u> : Peu fréquentes : augmentation des alanine-aminotransférases, augmentation des aspartate-aminotransférases <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> : Fréquentes : urticaire, hyperpigmentation de la peau (péri-oculaire) <i>Peu fréquente</i> : dermatite de contact <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> : Fréquente : douleur aux extrémités		sécheresse oculaire, prurit oculaire, gêne oculaire, irritation oculaire .
	Peu fréquente	kératite, iritis, conjonctivite, inflammation de la chambre antérieure, blépharite, photophobie, acuité visuelle réduite, asthénopie, gonflement oculaire, larmolement augmenté, érythème des paupières, croissance des cils, allergie oculaire, œdème conjonctival, œdème des paupières.
	Rare	érosion cornéenne, méibomiite, hémorragie conjonctivale, croûtes sur le bord de la paupière, trichiasis, distichiasis.
	Indéterminée	œdème maculaire, ptosis des paupières, affection cornéenne.
	Affections cardiaques	Peu fréquente bradychardie
	Rare	arythmie, rythme cardiaque irrégulier
	Indéterminée	insuffisance cardiaque, tachycardie, douleur thoracique, palpitations.
	Affections vasculaires	Peu fréquente hypertension, hypotension
	Indéterminée	œdème périphérique
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquente dyspnée, rhinopharyngite.
	Rare	dysphonie, bronchospasme, toux, irritation de la gorge, douleur oro-pharyngée, gêne nasale
	Indéterminée	asthme.

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquente : chromaturie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Peu fréquente : soif

Travoprost : ~~Hormis les effets indésirables rapportés avec DuoTrav, d'autres effets indésirables liés au traitement ont été rapportés au cours des essais cliniques étudiant l'administration concomitante (travoprost et timolol) ou le travoprost en monothérapie. Les effets indésirables apparus après la commercialisation du travoprost et figurant dans le Résumé des Caractéristiques du travoprost sont également intégrés. Ils sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de système ou organe.~~

Affections oculaires : ~~œdème maculaire, uvéite, iritis, affection conjonctivale, conjonctivite, follicules conjonctivaux, croûtes sur le bord des paupières, hyperpigmentation de l'iris~~

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : asthme

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : ~~desquamation de la peau~~

Timolol : ~~Hormis les effets indésirables rapportés avec DuoTrav, d'autres effets indésirables liés au traitement ont été rapportés au cours des essais cliniques étudiant l'administration concomitante (travoprost et timolol) ou le timolol en monothérapie. Les effets indésirables apparus après la commercialisation du timolol et figurant dans le Résumé des Caractéristiques du timolol sont également intégrés. Ils sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de système ou organe.~~

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie

Affections gastro-intestinales	Indéterminée	dysgueusie
Affections hépatobiliaires	Rare	augmentation des alanine-aminotransférases, augmentation des aspartate-aminotransférases.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquente	dermatite de contact, hypertrichose.
	Rare	urticaire, décoloration de peau, alopecie, hyperpigmentation de la peau (péri-oculaire),
	Indéterminée	éruption cutanée.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	douleurs aux extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	chromaturie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Soif, fatigue.

Effets indésirables supplémentaires qui ont été observés avec l'un des principes actifs et peuvent éventuellement survenir avec DuoTrav:

Travoprost

Classe de système d'organes	Terme préférée MedDRA
Affections oculaires	uvéite, affection conjonctivale, follicules conjonctivaux, hyperpigmentation de l'iris.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	exfoliation cutanée.

Timolol

Comme pour d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie

Affections psychiatriques : ~~dépression~~

Affections du système nerveux : ~~accident cérébrovasculaire~~, ischémie cérébrale, ~~syncope~~, myasthénie ~~gravis~~, ~~paresthésie~~

Affections oculaires : ~~affection cornéenne~~, diplopie, ~~conjonctivite~~, ~~ptosis des paupières~~

Affections cardiaques : arrêt cardiaque, ~~arythmie~~, insuffisance cardiaque, bloc auriculoventriculaire, palpitations

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : insuffisance respiratoire, ~~congestion nasale~~

Affections gastro-intestinales : diarrhée, nausée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : ~~éruption cutanée~~, ~~alopécie~~

Troubles généraux et anomalie au site d'administration : ~~douleur thoracique~~, asthénie

locale, ce médicament peut passer dans la circulation générale. Cela peut entraîner des effets indésirables semblables à ceux des bêta-bloquants pris par voie systémique. Les effets indésirables liés à la classe des bêta-bloquants ophtalmiques sont listés ci-dessous. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration topique ophtalmique est inférieure à celle d'une administration systémique. Afin de réduire l'absorption systémique, voir 4.2

Classe de système d'organes	Terme préférée MedDRA
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques systémiques incluant angioedème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, anaphylaxie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie.
Troubles psychiatriques	Insomnie, cauchemars, pertes de mémoire.
Affections du système nerveux	Ischémie cérébrale, majoration des signes et symptômes de myasthénie grave.
Affections oculaires	Signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple, brûlure, picotements, démangeaisons, larmolement, rougeur), décollement de la choroïde après une chirurgie filtrante (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), diminution de la sensibilité cornéenne, diplopie.
Affections cardiaques	Douleur thoracique , palpitations, œdèmes , insuffisance cardiaque congestive , bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque.
Troubles vasculaire	Syndrome de Raynaud, mains et pieds froids.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme (principalement chez les patients ayant une maladie bronchospastique préexistante).
Affections gastro-intestinales	Dysgueusie , nausée, dyspepsie , diarrhée, bouche sèche , douleurs abdominales, vomissements.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis.
Affections musculo-squelettiques et des	Myalgies.

	<table> <tr> <td>tissus conjonctifs</td><td></td></tr> <tr> <td>Troubles des organes de reproduction et des seins</td><td>Troubles sexuels, diminution de la libido.</td></tr> <tr> <td>Troubles généraux et anomalie au site d'administration</td><td>Asthénie.</td></tr> </table> Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – Voir Annexe V.	tissus conjonctifs		Troubles des organes de reproduction et des seins	Troubles sexuels, diminution de la libido.	Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Asthénie.
tissus conjonctifs							
Troubles des organes de reproduction et des seins	Troubles sexuels, diminution de la libido.						
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Asthénie.						
4.9 Surdosage	4.9 Surdosage						
En cas de surdosage avec DuoTrav, le traitement devra être symptomatique. Le timolol ne dialyse pas rapidement.	Un surdosage local avec du DuoTrav est peu probable et vraisemblablement pas associé à une toxicité. En cas d'ingestion accidentelle, les symptômes d'un surdosage en bêta-bloquants peuvent inclure bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque. En cas de surdosage avec DuoTrav, le traitement devra être symptomatique et de soutien. Le timolol ne dialyse pas rapidement.						
5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES						
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	5.1 Propriétés pharmacodynamiques						
Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologiques – préparations antiglaucomateuses et myotiques – agents bêta bloquants timolol, en association. Code ATC : S01E D51 <u>Mécanisme d'action</u> DuoTrav associe deux composants : le travoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants diminuent la pression intraoculaire par des mécanismes d'action complémentaires. L'effet combiné entraîne une diminution supplémentaire de la pression intraoculaire comparée à celle obtenue lors de l'administration de chaque composant seul. Le travoprost, analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$, est un agoniste complet hautement sélectif ayant une haute affinité pour le récepteur FP aux prostaglandines et diminue la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le système trabéculaire et les voies uvéosclérales. Chez l'homme, la diminution de la pression intraoculaire débute	Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologiques ;Préparations antiglaucomateuses et myotiques, Code ATC : S01E D51. <u>Mécanisme d'action</u> DuoTrav associe deux composants: le travoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants diminuent la pression intraoculaire par des mécanismes d'action complémentaires. L'effet combiné entraîne une diminution supplémentaire de la pression intraoculaire comparée à celle obtenue lors de l'administration de chaque composant seul. Le travoprost, analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$, est un agoniste complet hautement sélectif ayant une haute affinité pour le récepteur FP aux prostaglandines et diminue la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le système trabéculaire et les voies uvéosclérales. Chez l'homme, la diminution de la pression intraoculaire débute						

environ 2 heures après l'administration et l'effet maximal est atteint au bout de 12 heures. Avec une administration unique, une baisse significative de la pression intraoculaire peut être maintenue pour des périodes excédant 24 heures.

Le timolol est un agent non sélectif bloquant les récepteurs adrénergiques, n'ayant ni effet sympathomimétique intrinsèque, ni effet dépresseur myocardique direct, ni effet de stabilisant de membrane. Des études tonographiques et fluorophotométriques chez l'homme suggèrent que son action prédominante est liée à la réduction de formation de l'humeur aqueuse et une légère augmentation de l'écoulement.

Pharmacologie secondaire

Le travoprost augmente significativement le flux sanguin de la tête du nerf optique chez les lapins dans les 7 jours suivant l'instillation oculaire (1,4 microgrammes, une fois par jour).

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques

Dans une étude clinique contrôlée sur 12 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 25 à 27 mmHg, la baisse de la PIO moyenne sous DuoTrav (1 goutte par jour, le matin) était de 8 à 10 mmHg. La non infériorité du DuoTrav par rapport au latanoprost 50 microgrammes/ml + timolol 5 mg/ml pour la réduction de la PIO moyenne a été démontrée à tous les temps et à toutes les visites.

Dans une étude clinique contrôlée sur 3 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 27 à 30 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous DuoTrav (1 goutte par jour, le matin) était de 9 à 12 mmHg. Cette baisse pouvait aller jusqu'à 2 mmHg de plus qu'avec le travoprost 40 microgrammes/ml (1 goutte par jour, le soir), et jusqu'à 2 à 3 mmHg de plus qu'avec le timolol 5 mg/ml (2 fois par jour). La réduction de la PIO matinale (8h le matin, 24 heures après la dernière instillation de DuoTrav) était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le travoprost à toutes les visites de l'étude.

Dans deux études cliniques contrôlées sur 3 mois réalisées chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 23 à 26 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous DuoTrav (1 goutte par jour, le matin) était de 7 à 9 mmHg. Les réductions moyennes de la PIO étaient non inférieures, bien que numériquement plus faibles, à celles observées avec le traitement concomitant de travoprost 40 microgrammes/ml (1 fois par jour, le soir) et de timolol 5 mg/ml (1 fois par jour, le matin).

environ 2 heures après l'administration et l'effet maximal est atteint au bout de 12 heures. Avec une administration unique, une baisse significative de la pression intraoculaire peut être maintenue pour des périodes excédant 24 heures.

Le timolol est un agent non sélectif bloquant les récepteurs adrénergiques, n'ayant ni effet sympathomimétique intrinsèque, ni effet dépresseur myocardique direct, ni effet de stabilisant de membrane. Des études tonographiques et fluorophotométriques chez l'homme suggèrent que son action prédominante est liée à la réduction de formation de l'humeur aqueuse et une légère augmentation de l'écoulement.

Pharmacologie secondaire

Le travoprost augmente significativement le flux sanguin de la tête du nerf optique chez les lapins dans les 7 jours suivant l'instillation oculaire (1,4 microgrammes, une fois par jour).

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques

Dans une étude clinique contrôlée sur 12 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 25 à 27 mmHg, la baisse de la PIO moyenne sous DuoTrav (1 goutte par jour, le matin) était de 8 à 10 mmHg. La non infériorité du DuoTrav par rapport au latanoprost 50 microgrammes/ml + timolol 5 mg/ml pour la réduction de la PIO moyenne a été démontrée à tous les temps et à toutes les visites.

Dans une étude clinique contrôlée sur 3 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 27 à 30 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous DuoTrav (1 goutte par jour, le matin) était de 9 à 12 mmHg. Cette baisse pouvait aller jusqu'à 2 mmHg de plus qu'avec le travoprost 40 microgrammes/ml (1 goutte par jour, le soir), et jusqu'à 2 à 3 mmHg de plus qu'avec le timolol 5 mg/ml (2 fois par jour). La réduction de la PIO matinale (8h le matin, 24 heures après la dernière instillation de DuoTrav) était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le travoprost à toutes les visites de l'étude.

Dans deux études cliniques contrôlées sur 3 mois réalisées chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 23 à 26 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous DuoTrav (1 goutte par jour, le matin) était de 7 à 9 mmHg. Les réductions moyennes de la PIO étaient non inférieures, bien que numériquement plus faibles, à celles observées avec le traitement concomitant de travoprost 40 microgrammes/ml (1 fois par jour, le soir) et de timolol 5 mg/ml (1 fois par jour, le matin).

Les critères d'inclusion étaient communs à toutes les études cliniques, à l'exception du critère de PIO initiale et de la réponse au traitement précédent pour la PIO. Le développement clinique de DuoTrav a inclus des patients naïfs ou traités précédemment. Une réponse insuffisante à une monothérapie n'était pas un critère d'inclusion. Des données suggèrent qu'une instillation le soir pourrait avoir quelques avantages sur la baisse moyenne de PIO. Le choix du moment de l'instillation (le matin ou le soir) devra prendre en compte la préférence du patient ainsi que sa capacité d'observance.	Dans une étude clinique contrôlée sur 6 semaines réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 24 à 26 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous DuoTrav (conservé avec du polyquaternium-1) (1 goutte par jour, le matin) était de 8 mmHg et équivalente à celle obtenue sous DuoTrav (conservé avec du chlorure de benzalkonium). Les critères d'inclusion étaient communs à toutes les études cliniques, à l'exception du critère de PIO initiale et de la réponse au traitement précédent pour la PIO. Le développement clinique de DuoTrav a inclus des patients naïfs ou traités précédemment. Une réponse insuffisante à une monothérapie n'était pas un critère d'inclusion. Des données suggèrent qu'une instillation le soir pourrait avoir quelques avantages sur la baisse moyenne de PIO. Le choix du moment de l'instillation (le matin ou le soir) devra prendre en compte la préférence du patient ainsi que sa capacité d'observance.
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	5.2 Propriétés pharmacocinétiques
<u>Absorption</u> Le travoprost et le timolol sont absorbés à travers la cornée. Le travoprost est une prodrogue qui subit une hydrolyse rapide par les estérases de la cornée en acide libre. Après une administration quotidienne de DuoTrav chez des volontaires sains (N=15) pendant 3 jours, l'acide libre travoprost n'était pas quantifiable dans les échantillons de plasma pour la majorité des sujets (80%) et n'était pas détectable dans aucun des échantillons une heure après l'instillation. Les concentrations mesurables ($\geq 0,01$ ng/ml, limite de quantification), étaient comprises entre 0,014 et 0,029 ng/ml. A l'état d'équilibre, après l'administration du DuoTrav, 1 fois par jour, la C_{max} de timolol atteignait 0,692 ng/ml, et le T_{max}, approximativement 1 heure.. <u>Distribution</u> L'acide libre travoprost peut être dosé dans l'humeur aqueuse de l'animal dans les premières heures qui suivent administration du DuoTrav et dans le plasma humain pendant seulement la première heure suivant l'administration du DuoTrav. Chez l'homme, le timolol peut être dosé dans l'humeur aqueuse après instillation de timolol et dans le plasma jusqu'à 12 heures après l'instillation de DuoTrav. <u>Métabolisme</u> Le métabolisme est la principale voie d'élimination du travoprost et de sa forme active (acide libre). Les mécanismes métaboliques systémiques sont équivalents à ceux de la prostaglandine F_{2α} endogène, qui sont caractérisés par	<u>Absorption</u> Le travoprost et le timolol sont absorbés à travers la cornée. Le travoprost est une prodrogue qui subit une hydrolyse rapide par les estérases de la cornée en acide libre. Après une administration quotidienne de DuoTrav conservé avec du polyquaternium-1 chez des volontaires sains (N=22) pendant 5 jours, l'acide libre travoprost n'était pas quantifiable dans les échantillons de plasma pour la majorité des sujets (94,4%) et n'était généralement pas détectable une heure après l'instillation. Les concentrations mesurables ($\geq 0,01$ ng/ml, limite de quantification), étaient comprises entre 0,01 et 0,03 ng/ml. A l'état d'équilibre, après l'administration du DuoTrav, 1 fois par jour, la C_{max} de timolol atteignait 1,34 ng/ml, et le T_{max} approximativement 0,69 heures. <u>Distribution</u> L'acide libre travoprost peut être dosé dans l'humeur aqueuse de l'animal dans les premières heures qui suivent l'administration du DuoTrav et dans le plasma humain pendant seulement la première heure suivant l'administration du DuoTrav. Chez l'homme, le timolol peut être dosé dans l'humeur aqueuse après instillation de timolol et dans le plasma jusqu'à 12 heures après l'instillation de DuoTrav. <u>Biotransformation</u> Le métabolisme est la principale voie d'élimination du travoprost et de sa forme active (acide libre). Les mécanismes métaboliques systémiques sont équivalents à ceux de la prostaglandine F_{2α} endogène, qui sont caractérisés par la réduction de la double liaison 13-14, l'oxydation de la fonction 15-hydroxyle

la réduction de la double liaison 13-14, l'oxydation de la fonction 15-hydroxyle ainsi que la scission par β-oxydation de la partie supérieure de la chaîne. <u>Le timolol est métabolisé selon 2 voies.</u> La première conduit à une chaîne éthanolamine sur le cycle thiadiazole et la seconde conduit à une chaîne éthanolique sur l'azote morpholine et une seconde chaîne similaire avec un groupe carbonyle adjacent à l'azote. La demi-vie plasmatique du timolol est de 4 heures après instillation de DuoTrav. <u>Excrétion</u> L'acide libre de travoprost et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Moins de 2% d'une dose oculaire de travoprost ont été retrouvés dans les urines sous forme d'acides libres. Le timolol et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Environ 20% d'une dose de timolol sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée et le reste est excrété dans l'urine, sous forme métabolisée.	ainsi que la scission par β-oxydation de la partie supérieure de la chaîne. 2 voies. La première conduit à une chaîne éthanolamine sur le cycle thiadiazole et la seconde conduit à une chaîne éthanolique sur l'azote morpholine et une seconde chaîne similaire avec un groupe carbonyle adjacent à l'azote. La demi-vie plasmatique du timolol est de 4 heures après instillation de DuoTrav. <u>Elimination</u> L'acide libre de travoprost et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Moins de 2% d'une dose oculaire de travoprost ont été retrouvés dans les urines sous forme d'acides libres. Le timolol et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Environ 20% d'une dose de timolol sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée et le reste est excrété dans l'urine sous forme métabolisée.
5.3 Données de sécurité précliniques	5.3 Données de sécurité préclinique
Chez le singe, l'administration de DuoTrav deux fois par jour, a induit une augmentation de la fente palpébrale et une augmentation de la pigmentation de l'iris similaire à ce qu'on observe avec une instillation de prostanoïdes. <u>Travoprost</u> Chez le singe l'instillation de travoprost à des concentrations allant jusqu'à 0,012% dans l'œil droit, deux fois par jour pendant un an, n'a conduit à aucune toxicité systémique. Des études de toxicité de reproduction du travoprost par voie systémique ont été réalisées chez le rat, la souris et le lapin. Les résultats sont liés à l'activité agoniste du récepteur FP de l'utérus avec létalité embryonnaire précoce, perte post implantation, foetotoxicité. Chez la rate gravide, l'administration systémique de travoprost à des doses plus de 200 fois supérieures à la dose thérapeutique pendant la période d'organogenèse, a conduit à une augmentation de l'incidence des malformations. Après administration de ^3H-travoprost chez des rates gravides, une faible radioactivité a été mesurée dans le liquide amniotique et dans les tissus fœtaux. Les études de reproduction et de développement ont démontré un effet abortif potentiel avec un taux élevé chez le rat et la souris (respectivement de 180 pg/ml et 30 pg/ml dans le plasma) avec une exposition 1,2 à 6 fois supérieure à l'exposition thérapeutique (jusqu'à 25 pg/ml).	Chez le singe, l'administration de DuoTrav deux fois par jour, a induit une augmentation de la fente palpébrale et une augmentation de la pigmentation de l'iris similaire à ce qu'on observe avec une instillation de prostanoïdes. <u>DuoTrav conservé avec le polyquaternium-1 a entraîné une toxicité minimale pour la surface oculaire par rapport aux collyres conservés avec du chlorure de benzalkonium, lors de l'application sur les cellules cornéennes humaines ou après administration locale oculaire chez le lapin.</u> <u>Travoprost</u> Chez le singe l'instillation de travoprost à des concentrations allant jusqu'à 0,012% dans l'œil droit, deux fois par jour pendant un an, n'a conduit à aucune toxicité systémique. Des études de toxicité de reproduction du travoprost par voie systémique ont été réalisées chez le rat, la souris et le lapin. Les résultats sont liés à l'activité agoniste du récepteur FP de l'utérus avec létalité embryonnaire précoce, perte post implantation, foetotoxicité. Chez la rate gravide, l'administration systémique de travoprost à des doses plus de 200 fois supérieures à la dose thérapeutique pendant la période d'organogenèse, a conduit à une augmentation de l'incidence des malformations. Après administration de ^3H-travoprost chez des rates gravides, une faible radioactivité a été mesurée dans le liquide amniotique et dans les tissus fœtaux. Les études de reproduction et de développement ont démontré un effet abortif potentiel avec un taux élevé chez le rat et la souris (respectivement de 180 pg/ml et 30 pg/ml dans le plasma) avec une exposition 1,2 à 6 fois supérieure à l'exposition thérapeutique (jusqu'à 25 pg/ml).

<u>Timolol</u> Les résultats des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose répétée, de génotoxicité, de carcinogénicité avec le timolol n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité de reproduction avec le timolol ont révélé un retard d'ossification du fœtus sans effet sur le développement post natal chez le rat (7.000 fois la dose thérapeutique) et des augmentations de résorptions fœtales chez le lapin (14.000 fois la dose thérapeutique).	<u>Timolol</u> Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse avec le timolol n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité de reproduction avec le timolol ont révélé un retard d'ossification du fœtus sans effet sur le développement post natal chez le rat (7.000 fois la dose thérapeutique) et des augmentations de résorptions fœtales chez le lapin (14.000 fois la dose thérapeutique).
6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES	6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES
6.1 Liste des excipients	6.1 Liste des excipients
Chlorure de benzalkonium Mannitol Frémétamol Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (HCO-40) Acide borique Edétate disodique Acide chlorhydrique (ajustement du pH) Eau purifiée	Polyquaternium-1. Mannitol (E421). Propylène glycol (E1520). Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (HCO-40). Acide borique. Chlorure de sodium. Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (ajustement du pH). Eau purifiée.
6.2 Incompatibilités	6.2 Incompatibilités
Aucune connue.	Aucune connue.
6.3 Durée de conservation	6.3 Durée de conservation
3 ans. Jeter 4 semaines après la première ouverture.	2 ans. Jeter 4 semaines après la première ouverture.
6.4 Précautions particulières de conservation	6.4 Précautions particulières de conservation
Pas de précautions particulières de conservation.	Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C.
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur
Flacon ovale de 2,5 ml avec embout de dispensation et bouchon à vis en polypropylène dans un sachet. Etuis contenant 1, 3 ou 6 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	Flacon ovale de 2,5 mL en polypropylène (PP) ou polyéthylène basse densité (PEBD) avec embout de dispensation en PP ou PEBD et bouchon à vis en PP, présenté dans un sachet. Présentations contenant 1, 3 ou 6 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation	6.6 Précautions particulières d'élimination
Pas d' instruction particulière.	Pas d' exigences particulières.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
Alcon Laboratories (UK) Ltd.	Alcon Laboratories (UK) Ltd.

Boundary Way Hemel Hempstead Herts HP2 7UD United Kingdom	Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni
8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
	EU/1/06/338/001-6
9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION	9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION
	Date de la première autorisation : 24/04/06 Date du dernier renouvellement : 07/10/10
10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE	10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE
	Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu