

DuoTrav 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution. Composition : 1 ml de solution contient 40 microgrammes de travoprost et 5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol). Excipients : chlorure de benzalkonium 0,15 mg, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (HCO-40) 5 mg, mannitol, trométamol, acide borique, édétate disodique, acide chlorhydrique (ajustement du pH), eau purifiée (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **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 Propriétés pharmacodynamiques). **Posologie et mode d'administration** : Utilisation chez les adultes et les sujets âgés : 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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). 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 antiglaucomeux ophtalmique par DuoTrav, interrompre l'autre médicament et commencer DuoTrav le jour suivant. Utilisation chez les enfants : 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. Utilisation chez les 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. Retirer le sachet protecteur juste avant la première utilisation. Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. **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. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : Effets systémiques : 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 un 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. 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 rapportés. 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 bêtabloquants sont susceptibles de masquer les signes et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë. 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. 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. Réactions anaphylactiques : 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. Traitement concomitant : Le timolol peut interagir avec d'autres médicaments (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). 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 bêtabloquants ou de deux prostaglandines par voie oculaire n'est pas recommandée. Effets oculaires : 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'œil. 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 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. 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. Des kératopathies ponctuées et/ou kératopathies ulcéraives toxiques ont été rapportées avec le chlorure de benzalkonium. Une surveillance étroite des patients est nécessaire lors d'utilisation fréquente ou prolongée. DuoTrav contient de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 qui peut entraîner des réactions cutanées. **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 et peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Grossesse et allaitement** : 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 Données de sécurité préclinique). Grossesse : Le travoprost a des effets pharmacologiques nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau né. 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 apparemment révélé aucun effet délétère sur la grossesse ou pour le 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. DuoTrav ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Allaitement : 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. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : 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. **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'hyperhémie oculaire (15,0%). La plupart des patients atteints d'hyperhémie (98%) n'ont pas arrêté le traitement pour cette raison. Les effets indésirables recensés 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 ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $\leq 1/100$), rares ($\geq 1/10.000$ à $\leq 1/1.000$), très rares ($\leq 1/10.000$) 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. **Affections cardiaques** : *Fréquentes* : rythme cardiaque irrégulier, diminution du rythme cardiaque. *Peu fréquente* : arythmie. *Indéterminées* : insuffisance cardiaque, tachycardie. **Affections du système nerveux** : *Fréquentes* : étourdissement, maux de tête. *Indéterminée* : accident cérébrovasculaire, syncope, paresthésie. **Affections oculaires** : *Très fréquentes* : irritation oculaire, hyperhémie 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, larmolement augmenté, irritation des paupières, érythème des paupières, blépharite, asthénopie, poussée de cils. *Peu fréquentes* : érosion cornéenne, kératite, douleur des paupières, allergie oculaire, œdème conjonctival, œdème des paupières, prurit des paupières. *Indéterminées* : œdème maculaire, iritis, conjonctivite, ptosis des paupières, affection cornéenne. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : *Fréquentes* : bronchospasme. *Peu fréquentes* : dyspnée, toux, irritation de la gorge, rhinopharyngite. *Indéterminée* : asthme. **Affections du rein et des voies urinaires** : *Peu fréquente* : chromaturie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : *Fréquentes* : urticaire, hyperpigmentation de la peau (péri-oculaire). *Peu fréquente* : dermatite de contact. *Indéterminées* : éruption cutanée, alopecie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : *Fréquentes* : douleurs aux extrémités. **Affections vasculaires** : *Fréquentes* : augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : *Peu fréquente* : soif. *Indéterminée* : douleur thoracique. **Affections hépatobiliaires** : *Peu fréquentes* : augmentation des alanine-aminotransférases, augmentation des aspartate-aminotransférases. **Affections psychiatriques** : *Fréquentes* : nervosité. *Indéterminée* : dépression. Effets indésirables supplémentaires qui ont été observés avec l'un des composants et peuvent éventuellement survenir avec DuoTrav : Travoprost : **Affections oculaires** : uvéite, affection conjonctivale, follicules conjonctivaux, croûtes sur le bord des paupières, hyperpigmentation de l'iris. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : exfoliation cutanée. Timolol : **Affections cardiaques** : arrêt cardiaque, bloc auriculoventriculaire, palpitations. **Affections du système nerveux** : ischémie cérébrale, myasthénie gravis. **Affections oculaires** : diplopie. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : insuffisance respiratoire, congestion nasale. **Affections gastro-intestinales** : diarrhée, nausée. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypoglycémie. **Troubles généraux et anomalie au site d'administration** : asthénie. **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologiques – préparations antiglaucomateuses et myotiques – agents bêta-bloquants – timolol, en association. Code ATC : S01E D51. Mécanisme d'action : 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 uvéoclérales. 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 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. **Propriétés pharmacocinétiques** : **Absorption** : 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. **Distribution** : 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. **Métabolisme** : 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 $F_{2\alpha}$ endogène, qui sont caractérisés par 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. La demi-vie plasmatique du timolol est de 4 heures après instillation de DuoTrav. **Excrétion** : 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. **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. **Travoprost** : 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. **Timolol** : 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. **Durée de conservation** : 3 ans. Jeter 4 semaines après la première ouverture. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/06/338/001 – CIP N° 375 749-4 (Boîte de 1). Prix : 23,18 €. - Remb. Séc. Soc. à 65%. Collect. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Alcon Laboratories (UK) Ltd. - Boundary Way - Hemel Hempstead – Herts HP2 7UD - Royaume Uni. **REPRESENTANT LOCAL EN FRANCE** : Laboratoires ALCON - 4, rue Henri Sainte-Claire Deville – F-92563 RUEIL-MALMAISON CEDEX. **Date de mise à jour du texte** : Février 2009.