

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DuoTrav 40 microgrammes/mL + 5 mg/mL collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 40 microgrammes de travoprost et 5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol).

Excipient(s) à effet notoire

Chaque mL de solution contient du polyquaternium-1 (POLYQUAD) 10 microgrammes, du propylène glycol 7,5 mg et de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 1 mg (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution (collyre).

Solution incolore et limpide.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 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 (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Utilisation chez les adultes et les sujets âgés

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.

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).

Populations particulières

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 rubrique 5.2).

Population pédiatrique

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.

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

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 fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale (voir rubrique 4.4).

En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes (voir rubrique 4.5).

En cas de remplacement d'un autre médicament antiglaucomeux 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 les remettre (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité aux autres bêta-bloquants.

Pathologies associées à une hyperactivité 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

Effets systémiques

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 plus d'informations sur la façon de réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Troubles cardiaques

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 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.

Troubles vasculaires

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.

Troubles respiratoires

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.

Hypoglycémie /diabète

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.

Faiblesse musculaire

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).

Maladies cornéennes

Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

Décollement choroïdien

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 (par exemple timolol, acétazolamide).

Autres bêta-bloquants

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquants systémiques peuvent être majorés en cas d'administration de timolol aux 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 rubrique 4.5).

Anesthésie chirurgicale

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.

Hyperthyroïdie

Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Contact cutané

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 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.

Traitement concomitant

Des interactions du timolol avec d'autres médicaments ont été décrites (voir rubrique 4.5).

L'utilisation de deux prostaglandines topiques 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'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 surtout été observé chez des patients ayant l'iris bicoloré, 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/uvéïtes, et chez les patients présentant une inflammation intraoculaire active, DuoTrav devra être utilisé avec précaution.

Excipients

DuoTrav contient du propylène glycol qui peut entraîner 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 les remettre (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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-bloquant et d'inhibiteurs des canaux calciques, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (notamment l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasymphomimétiques ou 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 rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes susceptibles d'être enceintes/contraception

DuoTrav ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer à moins qu'une contraception adéquate ne soit mise en place (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Le travoprost a des effets pharmacologiques délétères sur la grossesse et/ou chez le fœtus/le 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 plus d'informations sur la façon de réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur 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 et 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 plus d'informations sur la façon de réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

L'utilisation du DuoTrav n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée sur les effets du DuoTrav sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du travoprost sur la fertilité à des doses allant jusqu'à 75 fois les doses oculaires maximales recommandées chez l'homme, alors qu'aucun effet significatif du timolol n'a été constaté à ce niveau de dose.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

DuoTrav a une influence mineure 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 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. DuoTrav peut également provoquer des hallucinations, un étourdissement, une nervosité et/ou une fatigue (voir rubrique 4.8), ce qui peut affecter la capacité à conduire et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines si ces symptômes apparaissent.

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 sont classés selon la convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$) 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.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquente	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	Rare	Nervosité
	Indéterminée	Hallucinations*, dépression
Affections du système nerveux	Peu fréquente	Etourdissement, maux de tête
	Indéterminée	Accident cérébrovasculaire, syncope, paresthésie
Affections oculaires	Très fréquente	Hyperémie oculaire
	Fréquente	Kératite ponctuée, douleur oculaire, trouble visuel, vision floue, 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	Erosion cornéenne, meibomiite, hémorragie conjonctivale, croûtes sur le bord de la paupière, trichiasis, distichiasis
	Indéterminée	Œdème maculaire, ptosis des paupières, approfondissement du sillon palpébral, hyperpigmentation de l'iris, 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 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, hyperpigmentation de la peau (péri-oculaire)
	Rare	Urticaire, décoloration de peau, alopecie
	Indéterminée	Eruption 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 observés avec le timolol.

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 préféré MedDRA
Affections du système immunitaire	Allergie saisonnière
Affections psychiatriques	Anxiété, insomnie
Affections oculaires	Uvéite, follicules conjonctivaux, écoulement de l'œil, œdème péri-orbitaire, prurit des paupières, ectropion, cataracte, iridocyclite, herpes simplex ophtalmique, inflammation de l'œil, photopsie, eczéma des paupières, halo, hypoesthésie de l'œil, pigmentation de la chambre antérieure, mydriase, hyperpigmentation des cils, épaissement des cils, trouble du champ visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige, acouphène
Affections vasculaires	Diminution de la pression artérielle diastolique, augmentation de la pression artérielle systolique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme aggravé, rhinite allergique, épistaxis, trouble respiratoire, encombrement nasal, sécheresse nasale
Affections gastro-intestinales	Ulcère gastro-duodéal réactivé ; trouble gastro-intestinal, diarrhée, constipation, bouche sèche, douleurs abdominales, nausée, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Exfoliation cutanée, texture anormale des cheveux, dermatite allergique, modification de la couleur des cheveux, madarose, prurit, croissance anormale des cheveux, érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie, incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie
Investigations	Augmentation de l'antigène spécifique de la prostate

Timolol

Comme pour d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, timolol 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. Pour plus d'informations sur la façon de réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Classe de système d'organes	Terme préféré MedDRA
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques systémiques incluant angioœdème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie
Troubles psychiatriques	Hallucinations, 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, larmoiement, rougeur), décollement de la choroïde après une chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4), diminution de la sensibilité cornéenne, diplopie
Affections cardiaques	Cedèmes, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque
Troubles vasculaires	Syndrome de Raynaud, mains et pieds froids.
Affections gastro-intestinales	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 tissus conjonctifs	Myalgies
Troubles des organes de reproduction et des seins	Troubles sexuels, diminution de la libido
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Asthénie

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](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage local avec du DuoTrav est peu probable et n'est 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

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologiques ; Préparations antiglaucomateuses et myotiques, 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_{2α}, 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).

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

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. 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 Cmax de timolol atteignait 1,34 ng/mL, et le Tmax approximativement 0,69 heures.

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.

Biotransformation

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 α} 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.

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.

Élimination

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 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.

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.

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. Les résultats sont liés à l'activité agoniste du récepteur FP de l'utérus avec létalité embryonnaire précoce, perte post implantation et 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).

Timolol

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse 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

6.1 Liste des excipients

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

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Jeter 4 semaines après la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

Date de première autorisation: 24 avril 2006

Date du dernier renouvellement: 07 octobre 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>