

**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  $F_{2\alpha}$ . 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.

<b>Classe de système d'organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
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, larmoiement 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

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Terme préféré MedDRA</b>
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.

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Terme préféré MedDRA</b>
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<sub>2α</sub>, 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  $F_{2\alpha}$  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  $\beta$ -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 <sup>3</sup>H-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/>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

S.A. Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Belgique

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Espagne

Siegfried El Masnou, S.A.  
Camil Fabra 58  
El Masnou  
08320 Barcelona  
Espagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.



De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI POUR FLACON UNIQUE 2,5 mL + ÉTUI CONTENANT 3 FLACONS DE 2,5 mL + ÉTUI CONTENANT 6 FLACONS DE 2,5 mL**

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : 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.

Voir la notice pour plus d'informations.

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Collyre en solution.

1 x 2,5 mL

3 x 2,5 mL

6 x 2,5 mL

### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie ophtalmique

Lire la notice avant utilisation.

### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Jeter 4 semaines après la première ouverture.

Ouvert le :

Ouvert le (1) :

Ouvert le (2) :

Ouvert le (3) :

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/338/001	1 x 2,5 ml – flacon en PP
EU/1/06/338/002	3 x 2,5 ml – flacon en PP
EU/1/06/338/003	6 x 2,5 ml – flacon en PP
EU/1/06/338/004	1 x 2,5 ml – flacon en PEBD
EU/1/06/338/005	3 x 2,5 ml – flacon en PEBD
EU/1/06/338/006	6 x 2,5 ml – flacon en PEBD

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

duotrav

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

DuoTrav 40 microgrammes/mL + 5 mg/mL collyre  
travoprost/timolol  
Voie ophtalmique

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Ouvrir ici

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Jeter 4 semaines après la première ouverture.  
Ouvert le :

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2,5 mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**SACHET**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

DuoTrav 40 microgrammes/mL + 5 mg/mL collyre  
travoprost/timolol

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Jeter 4 semaines après la première ouverture.

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2,5 mL

**6. AUTRE**



**B. NOTICE**

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **DuoTrav 40 microgrammes/mL + 5 mg/mL collyre en solution travoprost/timolol**

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que DuoTrav et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser DuoTrav
3. Comment utiliser DuoTrav
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver DuoTrav
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que DuoTrav et dans quel cas est-il utilisé**

DuoTrav collyre en solution est une association de deux principes actifs (travoprost et timolol). Le travoprost est un analogue des prostaglandines qui agit en augmentant l'évacuation de liquide aqueux de l'œil, ce qui diminue la pression. Le timolol est un bêta-bloquant qui agit en réduisant la production de liquide à l'intérieur de l'œil. Les deux composants agissent ensemble pour réduire la pression à l'intérieur de l'œil.

DuoTrav collyre est utilisé pour traiter une pression élevée à l'intérieur de l'œil chez les adultes, incluant les personnes âgées. Cette pression peut conduire à une maladie appelée glaucome.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser DuoTrav**

##### **N'utilisez jamais DuoTrav**

- si vous êtes allergique au travoprost, aux prostaglandines, au timolol, aux bêta-bloquants ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous souffrez ou avez souffert de troubles respiratoires graves tels que de l'asthme, une bronchite chronique obstructive sévère (une maladie pulmonaire sévère qui peut entraîner une respiration sifflante, une gêne respiratoire et/ou une toux persistante) ou d'autres types de troubles respiratoires.
- si vous avez un rhume des foins sévère.
- si vous avez un rythme cardiaque lent, une insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme cardiaque (battements irréguliers du cœur).
- si vous souffrez de troubles de la surface oculaire.

Demandez l'avis de votre médecin si vous êtes atteint par un de ces troubles.

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser DuoTrav si vous avez actuellement ou si vous avez eu dans le passé :

- une maladie coronarienne (dont les symptômes peuvent être une douleur ou une oppression thoracique, une difficulté à respirer, ou une suffocation), une insuffisance cardiaque, ou une pression artérielle basse.
- des troubles du rythme cardiaque tels qu'un rythme cardiaque lent.
- des problèmes respiratoires, de l'asthme ou une bronchite chronique obstructive.
- des problèmes de circulation sanguine (tels que la maladie de Raynaud ou le syndrome de Raynaud).
- du diabète (parce que le timolol peut masquer les signes et symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang).
- un excès d'hormones thyroïdiennes (parce que le timolol peut masquer les signes et symptômes d'une maladie de la thyroïde).
- une myasthénie grave (faiblesse neuromusculaire chronique).
- une chirurgie de la cataracte.
- une inflammation de l'œil.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, prévenez votre médecin que vous utilisez DuoTrav car le timolol peut modifier les effets de certains médicaments utilisés pendant l'anesthésie.

Si vous avez une réaction allergique sévère (éruption cutanée, rougeur et démangeaisons de l'œil) en utilisant DuoTrav, quelle qu'en soit la cause, le traitement par adrénaline peut ne pas s'avérer efficace. Si l'on vous prescrit un autre traitement, prévenez votre médecin que vous utilisez DuoTrav.

DuoTrav peut modifier la couleur de votre iris (partie colorée de votre œil). Ce changement peut être permanent.

DuoTrav peut augmenter la longueur, l'épaisseur, la couleur et/ou le nombre de vos cils et peut entraîner une pilosité ciliaire anormale sur vos paupières.

Le travoprost peut être absorbé par la peau et il ne devra donc pas être utilisé par les femmes enceintes ou souhaitant le devenir. Si ce médicament entre en contact avec la peau, alors il doit être enlevé aussitôt par lavage.

## **Enfants**

DuoTrav ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

## **Autres médicaments et DuoTrav**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

DuoTrav peut affecter ou être affecté par d'autres médicaments que vous prenez, y compris d'autres collyres pour traiter le glaucome. Prévenez votre médecin si vous utilisez ou avez l'intention d'utiliser des médicaments pour diminuer votre pression artérielle, des traitements pour le cœur y compris la quinidine (utilisée pour traiter des maladies cardiaques et certaines formes de paludisme), ou un traitement contre le diabète ou les antidépresseurs fluoxétine ou paroxétine.

## **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

N'utilisez pas DuoTrav si vous êtes enceinte sauf si votre médecin considère que cela est nécessaire. Si vous pouvez être enceinte, utilisez un moyen de contraception adéquat pendant l'utilisation de ce médicament.

N'utilisez pas DuoTrav si vous allaitez. DuoTrav peut passer dans votre lait.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez trouver que votre vision est trouble juste après avoir utilisé DuoTrav. DuoTrav peut également provoquer des hallucinations, un étourdissement, une nervosité ou une fatigue chez certains patients.

Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines avant que ces symptômes aient disparu.

**DuoTrav contient de l'huile de ricin hydrogénée et du propylène glycol** qui peuvent causer des réactions cutanées et une irritation.

### 3. Comment utiliser DuoTrav

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est une goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s), une fois par jour-le matin ou le soir. Utilisez tous les jours à la même heure.

Utilisez DuoTrav dans les deux yeux uniquement si votre médecin vous a dit de le faire.

Utilisez DuoTrav seulement en gouttes oculaires.



1



2



3



4

- Ouvrez le sachet d'emballage juste avant d'utiliser le flacon pour la première fois (figure 1), sortez le flacon et inscrivez la date d'ouverture sur l'étiquette dans l'espace prévu à cet effet.
- Assurez-vous d'avoir un miroir à disposition.
- Lavez-vous les mains.
- Dévissez le capuchon du flacon.
- Tenez le flacon tête en bas, entre le pouce et vos autres doigts.
- Penchez la tête en arrière. Avec un doigt propre, tirez doucement votre paupière vers le bas pour créer un sillan entre la paupière et votre œil. La goutte sera déposée à cet endroit (figure 2).
- Rapprochez l'embout du flacon de l'œil. Si besoin, utilisez le miroir.
- Ne touchez pas votre œil, vos paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec le compte-gouttes. Cela peut infecter le collyre.
- Appuyez légèrement sur la base du flacon pour libérer une goutte de DuoTrav à la fois (figure 3). Si une goutte tombe à côté de votre œil, recommencez.
- Après avoir utilisé DuoTrav, appuyez avec un doigt sur le coin de votre œil, près du nez pendant 2 minutes (figure 4). Ceci permet d'empêcher la pénétration de DuoTrav dans le reste du corps.
- Si vous devez traiter les deux yeux avec DuoTrav, recommencez ces étapes pour l'autre œil.
- Refermez bien le flacon immédiatement après usage.
- Utilisez un seul flacon à la fois. Ne pas ouvrir le sachet tant que vous n'avez pas besoin du flacon.

Utilisez DuoTrav aussi longtemps que votre médecin vous le dit.

**Si vous avez utilisé plus de DuoTrav que vous n'auriez dû**

Si vous avez mis trop de DuoTrav dans les yeux, rincez-les avec de l'eau tiède. Ne mettez pas d'autre goutte jusqu'à ce que le moment soit venu de mettre la goutte suivante.

**Si vous oubliez d'utiliser DuoTrav**

Si vous oubliez de mettre DuoTrav, continuez avec la goutte suivante comme prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. La posologie ne doit pas excéder une goutte par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s).

**Si vous arrêtez d'utiliser DuoTrav**

Si vous arrêtez de prendre DuoTrav sans en parler à votre médecin, la pression de votre œil ne sera pas contrôlée, ce qui pourrait provoquer une perte de la vue.

Si vous utilisez un autre collyre en plus de DuoTrav, attendez au moins 5 minutes entre DuoTrav et l'autre collyre.

Si vous êtes porteur de lentilles de contact souples, n'utilisez pas le collyre lorsque vous portez vos lentilles. Après avoir utilisé le collyre, attendez 15 minutes avant de remettre vos lentilles.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous pouvez généralement continuer à utiliser le collyre, à moins que les effets soient graves. Si vous vous inquiétez, contactez votre médecin ou votre pharmacien. N'interrompez pas l'utilisation de DuoTrav sans en parler à votre médecin.

**Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10)**Effets oculaires

Rougeur de l'œil.

**Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**Effets oculaires

Inflammation de la surface de l'œil avec atteinte superficielle, douleur oculaire, vision floue, vision anormale, œil sec, démangeaison oculaire, gêne oculaire, signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple sensation de brûlure, de picotement).

**Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**Effets oculaires

Inflammation de la surface de l'œil, inflammation des paupières, conjonctive gonflée, augmentation de la pousse des cils, inflammation de l'iris, inflammation de l'œil, sensibilité à la lumière, vision réduite, fatigue oculaire, allergie oculaire, gonflement oculaire, augmentation de la production des larmes, erythème des paupières, changement de la couleur des paupières, assombrissement de la peau (autour de l'œil).

Effets indésirables généraux

Réaction allergique à la substance active, étourdissement, maux de tête, augmentation ou diminution de la pression artérielle, difficultés respiratoires, croissance excessive des poils, écoulement au fond de la gorge, inflammation et irritation cutanée, diminution du rythme cardiaque.

## **Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)**

### Effets oculaires

Amincissement de la surface de l'œil, inflammation des glandes des paupières, vaisseaux sanguins brisés dans l'œil, croûte sur le bord de la paupière, positionnement anormal des cils, croissance anormale des cils.

### Effets indésirables généraux

Nervosité, irrégularité du rythme cardiaque, perte de cheveux, troubles de la voix, difficultés respiratoires, toux, irritation ou douleur de la gorge, urticaire, tests sanguins hépatiques anormaux, décoloration de la peau, , soif, fatigue, gêne à l'intérieur du nez, urines colorées, douleurs dans les mains et les pieds.

## **Fréquence indéterminée (fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**

### Effets oculaires

Paupières tombantes (forçant l'œil à rester à moitié fermé), yeux enfoncés dans les orbites (les yeux apparaissent plus enfoncés), changement de la couleur de l'iris (partie colorée de l'œil).

### Effets indésirables généraux

Eruption cutanée, insuffisance cardiaque, douleur thoracique, accident cérébrovasculaire, évanouissement, dépression, asthme, augmentation du rythme cardiaque, sensation de fourmillement ou d'engourdissement, palpitations, gonflement des membres inférieurs, mauvais goût.

## **De plus :**

DuoTrav est une association de deux substances actives, travoprost et timolol. Comme d'autres médicaments administrés dans les yeux, travoprost et timolol (un bêta-bloquant) sont absorbés dans le sang. Ceci peut entraîner des effets indésirables semblables à ceux des médicaments bêta-bloquants administrés par voie intraveineuse et/ou orale. Toutefois, l'incidence des effets indésirables après une administration ophtalmique est inférieure à celle observée après une administration par voie orale ou par voie injectable.

Les effets indésirables cités ci-dessous incluent les réactions liées à la classe des bêta-bloquants ophtalmiques ou les réactions liées au travoprost seul :

### Effets oculaires

Inflammation de la paupière, inflammation de la cornée, décollement de la partie en-dessous de la rétine qui contient les vaisseaux sanguins à la suite d'une chirurgie filtrante, ce qui peut causer des troubles de la vision, diminution de la sensibilité cornéenne, érosion cornéenne (couche supérieure du globe oculaire endommagée), vision double, écoulement de l'œil, gonflement autour de l'œil, démangeaison de la paupière, renversement externe de la paupière associé à une rougeur, irritation et larmes excessives, vision floue (signe d'opacification du cristallin), gonflement d'une partie de l'œil (uvéïte), eczéma des paupières, effet de halo, diminution de la vue, pigmentation dans l'œil, dilatation des pupilles, changement de la couleur des cils, changement de la texture des cils, trouble du champ visuel.

### Effets indésirables généraux

*Troubles de l'oreille et du labyrinthe* : étourdissement (sensation de tête qui tourne), bourdonnement des oreilles.

*Cœur et système circulatoire*: ralentissement du rythme cardiaque, palpitations, œdème (accumulation de liquide), modification du rythme ou de la vitesse des battements cardiaques, insuffisance cardiaque congestive (maladie cardiaque avec essoufflement et gonflement des pieds et des jambes en raison d'une accumulation de liquide), autre type de trouble du rythme du cœur, crise cardiaque, tension artérielle basse, syndrome de Raynaud, mains et pieds froids, diminution de l'irrigation sanguine du cerveau.

*Système respiratoire*: resserrement des voies aériennes dans les poumons (particulièrement chez les patients déjà malades), nez bouché ou écoulement nasal, éternuements (causés par une allergie), difficulté à respirer, saignements du nez, sécheresse nasale.

*Système nerveux et troubles généraux*: difficulté à dormir (insomnie), cauchemars, perte de mémoire, hallucinations, perte de force et d'énergie, anxiété (détresse émotionnelle).

*Système digestif*: altération du goût, nausées, indigestion, diarrhée, sécheresse de la bouche, douleur abdominale, vomissements et constipation.

*Réactions allergiques*: augmentation des symptômes allergiques, réactions allergiques généralisées incluant des gonflements de la peau qui peuvent survenir sur le visage et les membres, pouvant obstruer les voies aériennes et provoquer des difficultés pour respirer ou avaler, de l'urticaire, une éruption localisée ou généralisée, des démangeaisons, une réaction allergique soudaine pouvant menacer le pronostic vital.

*Peau*: éruption cutanée d'apparence blanc-argenté (éruption psoriasiforme) ou aggravation d'un psoriasis, desquamation de la peau, texture anormale des cheveux, inflammation de la peau avec éruption cutanée et rougeur, modification de la couleur des cheveux, perte des cils, démangeaison, croissance anormale des cheveux, rougeur de la peau.

*Muscles*: augmentation des signes et symptômes de myasthénie gravis (trouble musculaire), sensations inhabituelles comme des picotements, faiblesse/fatigue musculaire, douleurs musculaires non provoquées par l'exercice, douleurs articulaires.

*Troubles du rein et des voies urinaires* : difficulté à uriner et douleur en urinant, fuite urinaire incontrôlée.

*Reproduction*: troubles sexuels, diminution de la libido.

*Métabolisme*: faible taux de sucre dans le sang, augmentation de l'antigène de la prostate.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver DuoTrav**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte extérieure après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Vous devez jeter le flacon 4 semaines après l'avoir ouvert pour la première fois pour éviter le risque d'infections. A chaque nouveau flacon, inscrivez la date à laquelle vous l'avez ouvert dans l'espace prévu à cet effet sur l'étiquette du flacon et sur la boîte.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient DuoTrav**

- Les substances actives sont travoprost et timolol. Chaque mL de solution contient 40 microgrammes de travoprost et 5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol).
- Les autres composants sont Polyquaternium-1, mannitol (E421), propylène glycol (E1520), huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, acide borique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique (ajustement du pH), eau purifiée.  
Des petites quantités d'hydroxyde de sodium ou d'acide chlorhydrique sont ajoutées pour conserver des niveaux d'acidité (niveaux de pH) normaux.

### **Comment se présente DuoTrav et contenu de l'emballage extérieur**

DuoTrav est un liquide (solution incolore et limpide) fourni dans un flacon en plastique de 2,5 mL avec un bouchon à vis. Chaque flacon est placé dans un sachet.

Boîtes de 1, 3 ou 6 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

S.A. Acon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Belgique

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Espagne

Siegfried El Masnou, S.A.  
Camil Fabra 58  
El Masnou  
08320 Barcelona  
Espagne



Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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