

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

DuoTray^{MD}

**(travoprost et maléate de timolol)
Solution ophtalmique
travoprost 0,004 %, timolol 0,5 %**

CLASSE THÉRAPEUTIQUE:

Traitement de la pression intra-oculaire élevée

Analogue de la prostaglandine F_{2α} et antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques

Alcon Canada Inc
2665 boul. Meadowpine
Mississauga, Ontario
L5N 8C7

Date de préparation:
15 mars 2006

Date de révision:
23 octobre 2008

N^o de contrôle 124298

^{MD}Marque déposée d'Alcon Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT***DuoTrav^{MD}***

**(travoprost et maléate de timolol)
Solution ophtalmique
travoprost 0,004 %, timolol 0,5 %**

CLASSE THÉRAPEUTIQUE:

**Traitement de la pression intra-oculaire élevée
Analogue de la prostaglandine F_{2α} et antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques**

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**Mécanisme d'action**

La solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}* (travoprost/timolol) comporte deux ingrédients actifs, le travoprost et le maléate de timolol, qui tous deux abaissent la pression intra-oculaire par des mécanismes complémentaires.

Sous sa forme d'acide libre, le travoprost est un puissant agoniste sélectif des récepteurs prostanoïdes FP. Il réduit la pression intra-oculaire en augmentant l'écoulement uvéoscléral et ordinaire. La réduction de la pression intra-oculaire commence dans les deux heures environ suivant l'administration et l'effet maximum est atteint au bout de 12 heures. Une seule dose peut maintenir un abaissement notable de la pression intra-oculaire pendant une période dépassant 24 heures. Des observations répétées au cours d'une année indiquent que l'effet d'abaissement de la pression intra-oculaire par le travoprost est bien maintenu.

Le maléate de timolol est un inhibiteur (non sélectif) des récepteurs bêta₁ et bêta₂ adrénergiques, pratiquement dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque, d'action dépressive directe sur le myocarde et d'action anesthésique locale (stabilisation de membrane). Le mécanisme exact de l'action hypotensive oculaire du timolol n'est pas complètement établi. Des études de tonographie et fluorophotométrie chez l'homme suggèrent que son action prédominante est reliée à une réduction de la formation de l'humeur aqueuse. Toutefois, on a aussi observé dans certaines études une légère augmentation de la facilité d'écoulement. La réduction de la pression

intra-oculaire par le timolol commence habituellement dans la demi-heure suivant l'administration d'une dose unique. L'effet maximum est atteint habituellement en une à deux heures et une dose unique peut maintenir un abaissement notable de la pression intra-oculaire pendant une période de 24 heures. Des observations répétées au cours d'une année indiquent que l'effet d'abaissement de la pression intra-oculaire par le timolol est bien maintenu.

Pharmacocinétique/pharmacodynamie

Lorsqu'elle est instillée dans l'oeil, la solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}* (travoprost/timolol) a pour effet de réduire la pression intra-oculaire, que celle-ci soit élevée ou normale, qu'il y ait ou non un glaucome. La pression intra-oculaire élevée est un facteur de risque important dans la pathogenèse de la perte de champ visuel associée au glaucome. Plus la pression intra-oculaire est élevée, plus grande est la probabilité d'une perte de champ visuel associée au glaucome et d'une lésion du nerf optique. L'étude AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*) (1) a établi que la pression intra-oculaire élevée constituait un facteur de risque positif de perte de champ visuel associée au glaucome. Les chercheurs ont constaté que, lorsque la pression intra-oculaire était inférieure à 18 mmHg à toutes les visites, il y avait peu ou pas du tout de perte du champ visuel pendant la période de surveillance de 6 ans.

Absorption : Le travoprost et le timolol sont absorbés à travers la cornée. Le travoprost subit une hydrolyse rapide de la fonction ester dans la cornée qui le transforme en acide libre actif. Lors des études sur le travoprost, la concentration plasmatique de l'acide libre atteignait son maximum dans les 30 minutes de l'administration. Après l'administration oculaire topique pendant 3 jours de la solution *DuoTrav^{MD}* une fois par jour chez des sujets en bonne santé (n = 15), la forme d'acide libre du travoprost n'était pas quantifiable dans les échantillons de plasma pour la majorité des sujets (80 %, n = 12/15) et n'était décelable dans aucun échantillon une heure après l'administration. Chez les sujets présentant une concentration mesurable de la forme d'acide libre du travoprost ($\geq 0,01$ ng/mL, limite de quantification de la méthode de dosage), la concentration plasmatique était comprise entre 0,010 et 0,020 ng/mL. La concentration maximum moyenne de timolol à l'état stationnaire était de $0,692$ ng/mL \pm $0,384$ ng/mL après l'administration une fois par jour de la solution *DuoTrav^{MD}*. Le T_{\max} du timolol était inférieur à 1 heure après l'administration.

Distribution : Après l'administration oculaire topique de la solution *DuoTrav*^{MD}, on peut mesurer la forme d'acide libre du travoprost dans l'humeur aqueuse chez l'animal pendant les premières heures et dans le plasma humain seulement, dans l'heure qui suit l'administration. On peut mesurer du timolol dans l'humeur aqueuse humaine après administration oculaire topique de timolol et dans le plasma humain jusqu'à 12 heures après administration oculaire topique de la solution *DuoTrav*^{MD}.

Métabolisme : Le travoprost, pro-médicament de type ester isopropylique, est hydrolysé par les estérases dans la cornée en acide libre pharmacologiquement actif. La forme d'acide libre du travoprost est systématiquement métabolisée en métabolites inactifs par bêta-oxydation de la chaîne α (acide carboxylique) pour donner les analogues 1,2-dinor et 1,2,3,4-tétranor, par oxydation de la portion 15-hydroxyl, ainsi que par réduction de la double liaison 13,14 chez les primates. L'élimination de l'acide libre du plasma était rapide, avec une demi-vie apparente moyenne $t_{1/2}$ voisine de 45 minutes. On n'a noté aucune différence de concentration plasmatique entre les jours 1 et 3, ce qui indique que l'état stationnaire était atteint rapidement et qu'il n'y avait pas d'accumulation.

Chez l'humain, le timolol est métabolisé essentiellement selon deux voies faisant intervenir une oxydation avec ouverture du cycle morpholine. Une voie produit une chaîne latérale éthanolamine sur le cycle thiadiazole et l'autre donne une chaîne latérale éthanolique sur l'azote de la morpholine et une deuxième chaîne latérale similaire, avec un groupe carbonyle, adjacent à l'azote (2,3). La demi-vie d'élimination terminale apparente du timolol dans le plasma $t_{1/2}$ est voisine de quatre heures après l'administration oculaire topique de la solution *DuoTrav*^{MD}.

Excrétion : La forme d'acide libre du travoprost et ses métabolites sont excrétés essentiellement par les reins. Chez l'humain, moins de 2 % de la dose oculaire topique de travoprost sont récupérés dans l'urine sous forme d'acide libre. Le timolol et ses métabolites sont excrétés surtout par les reins. Environ 20 % d'une dose de timolol est excrétée dans l'urine sans changement et le reste est excrété dans l'urine sous forme de métabolites (2).

Pour les données d'efficacité et d'innocuité de la solution *DuoTrav^{MD}* obtenues lors des études cliniques, se reporter à la sous-section Études clinique de la section **PHARMACOLOGIE**.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}* (travoprost/timolol) est indiquée pour la réduction de la pression intra-oculaire (PIO) élevée chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire, qui ne répondent pas suffisamment aux bêtabloquants, aux prostaglandines ou à d'autres agents abaissant la PIO ET quand le recours à la solution *DuoTrav^{MD}* (association fixe) est considéré approprié.

La solution *DuoTrav^{MD}* ne devrait pas être utilisé pour commencer un traitement.

L'utilisation de la solution *DuoTrav^{MD}* n'est pas recommandée chez les enfants.

Pour obtenir des détails sur les résultats des études cliniques portant sur la solution *DuoTrav^{MD}*, se reporter à la sous-section Études cliniques de la section **PHARMACOLOGIE**. Voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

CONTRE-INDICATIONS

NOTE : La solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}* est une association de travoprost 0,004 % et de timolol 0,5 % (sous forme de maléate de timolol). Il est conseillé, lors de la prescription de la solution *DuoTrav^{MD}*, de consulter les monographies de produit du travoprost et du maléate de timolol.

La solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}* (travoprost/timolol) est contre-indiquée chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité au médicament, à tout ingrédient de la préparation (voir **Composition**) ou à tout composant du contenant.
- de l'asthme bronchique
- des antécédents d'asthme bronchique
- une maladie broncho-pulmonaire obstructive chronique (voir **MISES EN GARDE**)
- une bradycardie sinusale
- un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré
- une insuffisance cardiaque (voir **MISES EN GARDE**)
- un choc cardiogène

MISES EN GARDE

POUR USAGE OPHTALMIQUE TOPIQUE UNIQUEMENT.

NOTE : La solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}* est une association de travoprost 0,004 % et de timolol 0,5 % (sous forme de maléate de timolol). Il est conseillé, lors de la prescription de la solution *DuoTrav^{MD}*, de consulter les monographies de produit du travoprost et du maléate de timolol.

Si des signes de réaction ou d'hypersensibilité grave apparaissent, arrêter l'utilisation de la préparation.

Effets oculaires

On a signalé que le travoprost et d'autres analogues de prostaglandine changeaient la coloration de tissus pigmentés. Les changements les plus fréquemment observés sont une augmentation de la pigmentation de l'iris et des tissus périorbitaires (paupières) et un accroissement de la pigmentation et de la croissance des cils. Ces changements peuvent être permanents.

La solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}* (travoprost/timolol) peut changer graduellement la couleur des yeux, en augmentant la quantité de pigment brun dans l'iris. Le changement de couleur est dû

à une augmentation de la quantité de mélanine dans les mélanocytes du stroma de l'iris, plutôt qu'à une augmentation du nombre des mélanocytes, bien que le mécanisme exact soit inconnu actuellement. En général, la pigmentation brune autour de pupille progresse de manière concentrique vers la périphérie, mais le brunissement peut affecter tout iris ou certaines parties seulement. Les changements de la pigmentation de l'iris peuvent être plus visibles chez les patients dont l'iris est de couleur mixte, c'est-à-dire bleu-brun, gris-brun, jaune-brun ou vert-brun; toutefois, on les a également observés chez les patients aux yeux bruns. Le changement de la couleur de l'iris se produit lentement et peut rester imperceptible pendant plusieurs mois ou plusieurs années. On ignore actuellement les effets à long terme sur les mélanocytes et les conséquences d'une lésion éventuelle des mélanocytes ou d'une accumulation possible de granules de pigment dans d'autres parties de l'oeil. Il convient d'avertir les patients de la possibilité d'un changement de la couleur de l'iris, car l'augmentation de la pigmentation est permanente. Les patients devraient être examinés régulièrement et, selon la situation clinique, il peut falloir arrêter le traitement si une augmentation de la pigmentation se produit.

On a signalé que l'utilisation de la solution *DuoTrav*^{MD} pouvait s'accompagner d'un assombrissement de la peau des paupières. La solution *DuoTrav*^{MD} peut modifier graduellement les cils de l'oeil traité, les modifications comprenant un allongement et un épaississement des cils et une augmentation de la pigmentation et/ou du nombre des cils.

Il convient d'informer les patients qui requièrent le traitement d'un seul oeil du potentiel d'augmentation de la pigmentation de l'iris, de la zone périorbitaire et/ou des tissus des paupières ainsi que de la possibilité d'une modification des cils de l'oeil traité et d'une hétérochromie entre les deux yeux. Il convient aussi de leur signaler la possibilité d'une disparité dans la longueur, l'épaisseur et/ou le nombre des cils entre les deux yeux.

Effets généraux

L'utilisation topique de la solution *DuoTrav*^{MD} peut s'accompagner des mêmes réactions indésirables observées à l'administration générale des bêtabloquants, dues au timolol, la composante bêtaadrénergique de l'association. On a signalé, par exemple, des réactions respiratoires et cardiaques intenses, y compris des décès dus à un bronchospasme chez des

patients asthmatiques, et, rarement, des décès dus à une insuffisance cardiaque, après l'administration générale et ophtalmique de maléate de timolol (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance cardiaque

Du fait de la présence du maléate de timolol, on doit contrôler de manière adéquate l'insuffisance cardiaque avant de commencer un traitement par de la solution *DuoTrav^{MD}*. Il faut surveiller les patients ayant des antécédents de cardiopathie grave (pour déceler tout signe d'insuffisance cardiaque) et vérifier leur pouls.

Il convient d'être prudent en traitant les patients présentant une maladie cardio-vasculaire grave.

Anaphylaxie

Les patients prenant des bêtabloquants qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à une variété d'allergènes peuvent devenir plus sensibles à la provocation accidentelle ou à fin diagnostique ou thérapeutique par ces allergènes. Il se peut qu'ils ne répondent pas aux doses d'adrénaline utilisées habituellement pour traiter les réactions anaphylactiques.

Maladie broncho-pulmonaire obstructive

Les patients présentant une maladie broncho-pulmonaire obstructive (bronchite chronique, emphysème, par exemple) d'intensité légère ou modérée ou une maladie bronchospasmodique ou ayant antécédents de maladie bronchospasmodique (autres qu'un asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique, pour lesquels la solution *DuoTrav^{MD}* est contre-indiqué [voir **CONTREINDICATIONS**]) ne devraient pas en général recevoir de bêtabloquant ni de produit contenant un bêtabloquant, y compris la solution *DuoTrav^{MD}*.

Diabète

Les bêtabloquants devraient être administrés avec précaution aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou diabétiques (en particulier en cas de diabète labile) traités par

l'insuline ou par des hypoglycémiant oraux. Les bêtabloquants peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie aiguë.

Glaucome à angle fermé

La solution *DuoTrav*^{MD} ne devrait pas être administré seul pour traiter un glaucome à angle fermé aigu.

Traitement concomitant

Le timolol peut avoir des interactions avec d'autres médicaments (voir aussi les renseignements à **Interactions médicamenteuses**). Les effets sur la pression intra-oculaire ou les effets connus des bêtabloquants à usage général peuvent être amplifiés si on administre la solution *DuoTrav*^{MD} à des patients recevant déjà un bêtabloquant oral. Il est déconseillé d'utiliser ensemble deux bêtabloquants à action locale ou deux prostaglandines à action locale.

Utilisation durant la grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. La solution ophtalmique *DuoTrav*^{MD} ne devrait être utilisée durant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère justifient le risque pour le fœtus.

Effets tératogènes

Le travoprost s'est montré tératogène chez le rat. Le travoprost administré par voie intraveineuse à des femelles gestantes durant les jours 6 à 17 de la gestation, à la dose de 10 µg/kg/jour, a induit une légère augmentation de l'incidence des malformations du squelette telles que la fusion de sternèbres, la tête bombée et l'hydrocéphalie. Aucun effet n'a été observé à la dose de 3 µg/kg/jour (75 fois la dose ophtalmique maximum recommandée chez l'humain (DOMRH) de 0,04 µg/kg/jour). On a obtenu le niveau sans effet relatif aux malformations foetales externes, viscérales ou squelettiques après l'administration sous-cutanée de 1,0 µg/kg/jour durant les jours de gestation 6 à 16 des souris gestantes, bien que les pertes après nidation aient augmenté à cette dose, mais non à la dose de 0,3 µg/kg/jour.

Les études des effets tératogènes du timolol chez la souris, le rat et le lapin à des doses orales atteignant 50 mg/kg/jour (7 000 fois la DOMRH) n'ont montré aucun signe de malformation foetale. Malgré un retard de l'ossification foetale observé à cette dose chez le rat, on n'a noté aucun effet indésirable sur le développement postnatal des petits. Les doses de 1 000 mg/kg/jour (142 000 fois la DOMRH) étaient toxiques pour la mère chez la souris et se traduisaient par un nombre accru de résorptions foetales. L'augmentation des résorptions foetales était également observée chez le lapin à des doses égales à 14 000 fois la DOMRH, mais, dans ce cas, sans toxicité apparente pour la mère.

Pour obtenir plus de renseignements, voir la section **TOXICOLOGIE**.

Utilisation en pédiatrie

L'utilisation de la solution *DuoTrav^{MD}* en pédiatrie n'est pas recommandée actuellement.

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de la solution *DuoTrav^{MD}* chez les enfants n'ont pas été établies.

PRÉCAUTIONS

NOTE : La solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}* est une association de travoprost 0,004 % et de timolol 0,5 % (sous forme de maléate de timolol). Il est conseillé, lors de la prescription de la solution *DuoTrav^{MD}*, de consulter les monographies de produit du travoprost et du maléate de timolol.

Généralités

Il convient de surveiller systématiquement le statut de la PIO des patients prenant des médicaments abaissant à la PIO.

La pigmentation brune de l'iris peut augmenter lentement chez ces patients. Ce changement est permanent et peut rester imperceptible pendant des mois ou des années (voir **MISES EN GARDE**).

La solution *DuoTrav*^{MD} devrait être utilisé avec précaution chez les patients présentant une inflammation intra-oculaire active (iritis/uvéïte).

On a signalé des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire kystoïde, durant le traitement par des analogues de la prostaglandine F_{2α} tel le travoprost. Ces observations ont été faites surtout chez des patients aphakes ou pseudophakes dont la capsule postérieure était déchirée ou chez des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. La solution ophtalmique *DuoTrav*^{MD} devrait être utilisée avec précaution chez ces patients.

Lentilles cornéennes

La solution *DuoTrav*^{MD} contient un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium, qui peut se déposer sur les lentilles cornéennes souples. On ne doit donc pas l'administrer pendant le port de ces lentilles. On doit enlever les lentilles avant d'instiller les gouttes et ne les remettre que 15 minutes au moins après l'instillation.

Décollement choroïdien

On a signalé des cas de décollement choroïdien après des interventions de filtration lors de l'administration d'un traitement de suppression de la production aqueuse (par exemple, maléate de timolol, acétazolamide). Le traitement des yeux présentant un décollement chronique ou récidivant de la choroïde devrait comporter l'arrêt de toutes les formes de traitement de suppression aqueuse, avec traitement énergétique de l'inflammation endogène.

Intervention chirurgicale majeure

La nécessité ou la désirabilité du retrait des bêtabloquants avant une intervention chirurgicale majeure est controversée. Si cela s'avère nécessaire durant l'intervention, on peut inverser les effets des bêtabloquants par des doses suffisantes d'agonistes tels que l'isoprotérénol, la dopamine, la dobutamine ou le lévartérénol.

Thyréotoxicose

Les bêtabloquants peuvent masquer certains signes cliniques d'hyperthyroïdie (p .ex., la tachycardie). Les patients chez lesquels on soupçonne une thyrotoxicose devraient être traités

avec prudence, pour éviter un retrait brutal des bêtabloquants qui pourrait déclencher une crise thyrotoxisique.

Faiblesse musculaire

On a signalé que le blocage bêta-adrénergique augmentait la faiblesse musculaire en accord avec certains symptômes de myasthénie (par exemple, diplopie, ptose et faiblesse générale). On a signalé de rares cas d'augmentation de la faiblesse musculaire par le maléate de timolol chez certains patients atteints de myasthénie grave ou présentant des symptômes myasthéniques.

Insuffisance vasculaire cérébrale

Étant donné les effets potentiels des bêtabloquants sur la pression artérielle et sur le pouls, ces agents ne devraient être utilisés qu'avec prudence chez les patients présentant une insuffisance vasculaire cérébrale. En cas d'apparition de signes et de symptômes suggérant une diminution du débit sanguin cérébral à la suite de l'initiation d'un traitement par la solution *DuoTrav^{MD}*, il convient d'envisager un traitement remplacement.

Insuffisance rénale/hépatique

La solution *DuoTrav^{MD}* n'a pas été étudié chez des patients insuffisants rénaux. Il convient donc d'être prudent en traitant ces patients.

Utilisation durant la grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée de la solution *DuoTrav^{MD}* n'a été menée chez des femmes enceintes. Étant donné que les études de reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, la solution *DuoTrav^{MD}* ne devrait être utilisée durant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère justifient le risque pour le fœtus. Voir la section **MISES EN GARDE**.

Femmes qui allaitent

Le maléate de timolol a été décelé dans le lait maternel après l'administration orale et ophtalmique du médicament. On ignore si le travoprost et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel, bien que, lors des études chez l'animal, on ait constaté que le travoprost était

excrété dans le lait. Étant donné le potentiel de réactions indésirables graves au maléate de timolol ou au travoprost chez les nourrissons, il convient de décider, soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Utilisation en pédiatrie

L'utilisation de la solution *DuoTrav^{MD}* chez les enfants n'est pas recommandée présentement. L'innocuité et l'efficacité de la solution *DuoTrav^{MD}* chez les enfants n'ont pas été établies (voir la section **MISES EN GARDE**).

Utilisation chez les personnes âgées

On n'a observé aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés et les autres patients adultes.

Conduite d'un véhicule ou utilisation d'une machine

Comme d'autres médicaments similaires, la solution *DuoTrav^{MD}* peut provoquer de la fatigue et/ou de la somnolence chez certains patients. Il convient d'avertir les patients ayant des activités potentiellement dangereuses du risque de diminution de la capacité de réaction mentale.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec la solution *DuoTrav^{MD}*.

Antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques : Il convient de surveiller les patients qui reçoivent un bêtabloquant par voie orale et la solution *DuoTrav^{MD}*, pour déceler les effets additifs potentiels du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques à la fois sur la pression générale et sur la pression intra-oculaire. L'utilisation concomitante de deux bêtabloquants topiques n'est pas recommandée.

Inhibiteurs calciques : Il convient d'être prudent dans l'administration concomitante des bêtabloquants, tel le timolol de la solution *DuoTrav^{MD}*, et des inhibiteurs calciques oraux ou intraveineux, en raison de troubles possibles de la conduction auriculo-ventriculaire,

d'insuffisance ventriculaire gauche et d'hypotension. La co-administration devrait être évitée chez les patients dont la fonction cardiaque est altérée.

Médicaments épuisant les catécholamines : Il est recommandé d'observer étroitement le patient lorsqu'un bêtabloquant est administré en concomitance avec des médicaments épuisant les catécholamines, telle la réserpine, en raison des effets additifs possibles et de la production d'une hypotension et/ou d'une bradycardie marquée, qui peuvent se traduire par des vertiges, une syncope ou une hypotension orthostatique.

Digitaliques et inhibiteurs calciques : L'utilisation concomitante de bêtabloquants et de digitaliques et d'inhibiteurs calciques peut avoir des effets additifs en allongeant le temps de conduction auriculo-ventriculaire.

Quinidine : On a signalé la potentialisation d'un bêtablocage général (par exemple, une diminution de la fréquence cardiaque) durant un traitement associant la quinidine et le timolol, peut-être en raison de l'inhibition par la quinidine du métabolisme du timolol par l'intermédiaire de l'enzyme CYP2D6 du système enzymatique P450.

Clonidine : Les bêtabloquants oraux peuvent exacerber l'hypertension rebond qui peut faire suite au retrait de la clonidine. Il n'y a eu aucun rapport d'exacerbation de l'hypertension rebond dans le cas du maléate de timolol ophtalmique (4).

Adrénaline injectable : (Voir **MISES EN GARDE, Anaphylaxie**)

Dépresseurs du SNC : Bien qu'aucune étude d'interactions médicamenteuses spécifiques n'ait été menée avec la solution *DuoTrav^{MD}*, la possibilité d'un effet additif ou potentialisant avec les dépresseurs du SNC (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques) devrait être envisagée.

Antidépresseurs tricycliques : On a signalé que les antidépresseurs tricycliques atténuent les effets hypotenseurs de la clonidine administrée par la voix générale. On ignore si l'utilisation

concomitante de ces agents avec la solution *DuoTrav^{MD}* peut se traduire par une interférence avec l'effet d'abaissement de la PIO.

On ne dispose d'aucune donnée sur le taux de catécholamines circulantes après l'instillation de gouttes la solution *DuoTrav^{MD}*. Toutefois, on conseille d'être prudent dans le cas des patients prenant des antidépresseurs tricycliques, par ce que ceux-ci peuvent affecter le métabolisme et l'absorption des amines circulantes.

Adrénaline : On a signalé à l'occasion une mydriase résultant de l'utilisation concomitante du maléate de timolol et de l'adrénaline.

Renseignements que le médecin doit fournir aux patients

On doit avertir les patients qu'ils doivent prendre note soigneusement de l'utilisation correcte du médicament et des précautions contenues dans le dépliant.

Il convient d'avertir qu'ils ne doivent pas prendre ce produit les patients ayant de l'asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique, une maladie broncho-pulmonaire obstructive chronique grave, une bradycardie sinusale, un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré ou une insuffisance cardiaque ainsi que les patients recevant un traitement par un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) (voir **CONTREINDICATIONS**).

Signaler aux patients qu'ils doivent veiller à ce que l'extrémité du compte-gouttes ne touche ni les yeux ni les structures avoisinantes. Si le compte-gouttes est utilisé incorrectement, la solution ophtalmique peut être contaminée par des bactéries communes capables de causer des infections oculaires. L'utilisation d'une solution contaminée peut se traduire par des lésions graves de l'oeil et par une perte de vision subséquente.

On a signalé certains cas de kératite bactérienne associée à l'utilisation de contenants multidose de produits ophtalmiques topiques. Ces contenants avaient été contaminés par inadvertance par des patients qui, dans la plupart des cas, présentaient une maladie cornéenne concurrente ou une perturbation de la surface épithéliale de l'oeil.

On doit aussi aviser les patients que, s'ils subissent une opération chirurgicale oculaire ou s'ils présentent une affection oculaire intercurrente (par exemple, un traumatisme ou une infection), ils doivent immédiatement consulter leur médecin quant à la poursuite de l'utilisation du contenant multidose courant.

Si le patient utilise plus d'un médicament ophtalmique topique, les médicaments devraient être instillés à dix minutes d'intervalle au moins.

Patients porteurs de lentilles cornéennes

L'agent de conservation de la solution *DuoTrav*^{MD}, le chlorure de benzalkonium, peut-être absorbé par les lentilles cornéennes souples (hydrophiles). Souligner aux patients portant des lentilles cornéennes souples qu'ils doivent attendre au moins 15 minutes après l'instillation de la solution *DuoTrav*^{MD} avant de remettre leurs lentilles cornéennes souples.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables durant les études cliniques

Aperçu des réactions indésirables

Lors des études cliniques, 721 sujets/patients ont été exposés à la solution ophtalmique *DuoTrav*^{MD} (travoprost/timolol) administrée une fois par jour pendant un maximum de 12 mois. Parmi ces sujets/patients, 15 ont été exposés pendant une courte période dans le cadre d'une étude unique de pharmacocinétique et 706 patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire ont participé à des études de longue durée. Aucune réaction indésirable ophtalmique ou générale grave, reliée spécifiquement à la solution *DuoTrav*^{MD}, n'a été signalée dans aucune étude. Les réactions indésirables au médicament étaient limitées à celles signalées précédemment pour le travoprost et/ou pour le maléate de timolol. Lors des études cliniques, 4,6 % des patients ont arrêté le traitement par la solution *DuoTrav*^{MD} en raison de réactions indésirables.

Réactions indésirables durant les études cliniques

Du fait que les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, les taux de réactions indésirables observés durant les études cliniques peuvent ne pas correspondre aux taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés à ceux observés durant les études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements de réactions indésirables provenant des études cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables reliés aux médicaments et pour obtenir des taux approximatifs.

Réactions indésirables lors des études cliniques comportant une exposition de courte durée

Lors d'une étude pharmacocinétique unique de type croisé (C-02-35), 15 sujets ont été exposés pendant une courte période (3 jours) à la solution *DuoTrav*^{MD}. La réaction indésirable le plus fréquemment rapportée était l'hyperémie oculaire. Dans cette étude, aucun sujet n'a arrêté le traitement du fait de réactions indésirables ni ne s'est plaint de réaction indésirable grave.

Tableau 1 : Réactions indésirables chez les sujets exposés à la solution *DuoTrav*^{MD} - étude de courte durée (C-02-35)

	<i>DuoTrav</i> ^{MD} N = 15 %	TRAVATAN ^{MD} N = 15 %	Timolol 0,5 % N = 14 %
<i>Troubles oculaires</i>			
Hyperémie oculaire	86,7	46,7	28,6
Irritation des yeux	13,3	13,3	
Prurit oculaire	6,7		
Prurit des paupières	6,7		
Sensation anormale dans l'oeil	6,7	6,7	
Vision trouble	6,7		7,1
<i>Trouble respiratoire, thoracique et médiastinal</i>			
Écoulement postnasal	6,7	6,7	7,1
<i>Troubles généraux et affections aux points d'administration</i>			
Soif	6,7		
<i>Investigations</i>			
Diminution de la pression intra-oculaire	6,7		

Réactions indésirables codées en utilisant MedDRA version 8.0

Ce tableau comprend toutes les réactions indésirables oculaires et non oculaires signalées.

Réactions indésirables moins fréquentes (< 1 %) chez des sujets exposés à la solution

DuoTrav^{MD} - étude de courte durée

En raison de la petite taille de l'échantillon de cette étude, un seul cas de réaction indésirable signalé dans les groupes de traitement la solution *DuoTrav^{MD}* ou la solution TRAVATAN^{MD} a donné une incidence de 6,7 %, alors que dans le groupe de traitement timolol, une seule réaction indésirable a produit une incidence de 7,1 %.

Réactions indésirables lors des études cliniques comportant une exposition de longue durée

Au cours de 5 études cliniques (C-01-69, C-01-70, C-02-03, C-02-28 et C-02-41), 706 patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire ont été exposés à la solution *DuoTrav^{MD}* pendant une longue période (de 6 semaines à 1 an). Aucune réaction indésirable ophtalmique ou générale grave reliée à la solution *DuoTrav^{MD}* n'a été signalée dans aucune de ces études. La réaction indésirable le plus fréquemment signalée était l'hyperémie oculaire (13,9 %). Presque tous les patients (98 %) qui présentaient une hyperémie oculaire ont continué le traitement malgré cette réaction. Les autres réactions indésirables qui se sont produites avec une incidence $\geq 1,0$ % chez les patients exposés à la solution *DuoTrav^{MD}* pendant une longue période sont présentées ci-dessous :

Tableau 2 : Réactions indésirables produites avec une incidence ≥ 1 % chez les patients exposés à la solution *DuoTrav^{MD}* - études de longue durée (C-01-69, C-01-70, C-02-03, C-02-28, C-02-41)

	<i>DuoTrav^{MD}</i> N = 706 %	Latanoprost 0,005 %/ Timolol 0,5 % N = 200 %	TRAVATAN ^{MD} + Timolol 0,5 % N = 313 %	TRAVATAN ^{MD} N = 86 %	Timolol 0,5 % N = 176 %
<i>Troubles oculaires</i>					
Hyperémie oculaire	13,9	2,5	18,8	11,6	1,7
Irritation oculaire	6,1	3,0	10,9	5,8	5,7
Prurit oculaire	4,5	2,0	4,8	2,3	0,5
Sécheresse oculaire	2,5	1,0	2,9	2,3	1,7
Sensations anormales dans l'oeil	2,3	3,5	2,9	2,3	1,7
Croissances des cils	1,6	--	2,2	1,2	--
Douleur oculaire	1,3	0,5	--	--	--

Photophobie	1,3	--	1,6	1,2	--
Vision trouble	1,1	--	1,6	--	2,8
Kératite ponctuée	1,0	0,5	1,9	1,2	--

Réactions indésirables codées en utilisant MedDRA version 8.0

Aucune réaction indésirable non oculaire ne s'est produite avec une incidence ≥ 1 %.

Au cours d'une étude de 12 mois avec la solution *DuoTrav*^{MD}, des photographies de l'iris ont été prises en utilisant une méthode standardisée et ont été évaluées par un unité centralisée ignorant le traitement, pour évaluer l'effet du traitement sur la pigmentation de l'iris. Après une période de latence initiale, l'incidence de changement de pigmentation de l'iris a augmenté pour les deux groupes de traitement, du mois 6 au mois 12, comme le montre le tableau suivant.

Tableau 3 : Patients présentant des changements de pigmentation de l'iris^a (C-02-28)

	<i>DuoTrav</i> ^{MD}		Latanoprost 0,005 %/ timolol 0,5 %		
	N ^c	%	N ^c	%	
Mois 6 (N = 169) ^b	1	0,6	Mois 6 (N = 161) ^b	1	0,6
Mois 12 (N = 166) ^b	4	2,4	Mois 12 (N = 163) ^b	2	1,2

^a Changements basés sur l'examen de photographies oculaires par un unité centralisée

^b La valeur N représente le nombre de patients qui ont fait l'objet de photographies oculaires

^c La valeur N représente le nombre de patients chez lesquels on a noté un changement de la pigmentation de l'iris (Voir aussi PHARMACOLOGIE; ÉTUDES CLINIQUES.)

Réactions indésirables moins fréquentes (< 1 %) chez les patients exposés à la solution *DuoTrav*^{MD} - études de longue durée

Le tableau suivant présente les réactions indésirables observées avec une incidence < 1,0 % chez les patients exposés durant une longue période à la solution *DuoTrav*^{MD} :

Tableau 4 : Réactions indésirables produites avec une incidence < 1 % chez les patients exposés à la solution *DuoTrav*^{MD} - études de longue durée (C-01-69, C-01-70, C-02-03, C-02-28, C-02-41)

CSO MedDRA	TP MedDRA
Troubles psychiatriques	nervosité
Troubles du système nerveux	étourdissements, maux de tête
	cellules dans la chambre antérieure, inflammation de la chambre antérieure, dermatite des paupières, érythème des paupières, sensation oculaire désagréable, trouble périorbitaire, asthénopie, prurit des paupières, réduction de l'acuité visuelle, hémorragie

CSO MedDRA	TP MedDRA
<i>Troubles oculaires</i>	conjonctivale, conjonctivite allergique, gonflement des yeux, irritation des paupières, oedème des paupières, douleur de paupière, augmentation de larmoiement, perturbation visuelle, coloration de la cornée, blépharite, oedème conjonctival, allergie oculaire, xérophtalmie
<i>Troubles vasculaires</i>	hypertension
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	écoulement postnatal, bronchospasme, toux, dyspnée, irritation de la gorge
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	hyperpigmentation de la peau, dermatite de contact, distichiasis, hypertrichose, urticaire
<i>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>	douleur dans les extrémités
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>	chromaturie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	soif
<i>Investigations</i>	augmentation de l'alanine aminotransférase ^a , augmentation de l'aspartate aminotransférase ^a , diminution de la pression diastolique, augmentation de la pression diastolique, diminution de la pression artérielle, diminution de la fréquence cardiaque, irrégularité de la fréquence cardiaque, diminution de la pression intra-oculaire

^a Pas d'évaluation en laboratoire clinique. Ces réactions indésirables sont basées sur les comptes-rendus des patients. Les réactions indésirables sont présentées dans l'ordre des incidences décroissantes; les réactions produites avec la même incidence sont présentées en ordre alphabétique.

Réactions indésirables codées en utilisant MedDRA version 8.0

CSO = Classe de système/organe

TP = terme préférentiel

Autres réactions indésirables observées avec les composants individuels de la solution

DuoTrav^{MD}

Les réactions indésirables supplémentaires suivantes ont été observées avec l'un des composants de la solution DuoTrav^{MD} (la solution TRAVATAN^{MD} ou timolol). Elles ne sont présentes ni dans les tableaux précédents ni dans le texte et pourraient se produire avec la solution DuoTrav^{MD}. Pour plus de renseignements, prière de consulter la monographie de produit de la solution TRAVATAN^{MD} ou du timolol.

Tableau 5 : Autres réactions indésirables observées avec l'un des composants de la solution DuoTrav^{MD} et qui pourraient se produire avec la solution DuoTrav^{MD}

	TRAVATAN^{MD}	Timolol
CSO MedDRA	TP MedDRA	TP MedDRA
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	--	hypoglycémie
<i>Troubles psychiatriques</i>	--	Depression
<i>Troubles du système nerveux</i>	--	accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, myasthénie grave, syncope, paresthésie
<i>Troubles oculaires</i>	asthénopie, conjonctivite, follicules conjonctivaux, trouble conjonctival, croûte au bord des paupières, oedème des paupières, hyperpigmentation de l'iris, iritis, oedème maculaire, uvéite	conjonctivite, trouble de la cornée, diplopie, ptose des paupières
<i>Troubles cardiaques</i>	--	arythmie, bloc auriculoventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, palpitations
<i>Troubles vasculaires</i>	hypotension	Hypotension
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	asthme	congestion nasale, insuffisance respiratoire
<i>Troubles gastrointestinaux</i>	--	diarrhée, nausées
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	croissance pileuse anormale, décoloration de la peau	alopécie, éruption cutanée
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	--	asthénie, douleur thoracique

Réactions indésirables codées en utilisant MedDRA version 8.0

CSO = Classe de système/organe

TP = terme préférentiel

Anomalies hématologiques et de chimie clinique

Aucune évaluation en laboratoire clinique n'a été effectuée pour l'analyse de l'innocuité durant le développement clinique de la solution DuoTrav^{MD}. Les réactions indésirables en laboratoire clinique présentées au tableau 4 sont basées sur les comptes-rendus des patients. Pour plus de renseignements, consulter les monographies de produit de la solution TRAVATAN^{MD} et du timolol.

Réactions indésirables après commercialisation

Les composants de la solution *DuoTrav*^{MD}, TRAVATAN^{MD} (solution ophtalmique de travoprost, 0,004 %) et le timolol (solution ophtalmique de maléate de timolol, 0,1 %, 0,25 % et 0,5 %) sont homologués dans de nombreux pays. D'après une revue des rapports spontanés d'événements indésirables après la commercialisation, la solution TRAVATAN^{MD} et le timolol sont bien tolérés et sont sécuritaires lorsqu'ils sont utilisés tels qu'indiqués.

Après la commercialisation, on a signalé quelques cas d'iritis/uvéite associés à l'utilisation du travoprost. Ces cas se sont produits quelques jours après l'utilisation du travoprost par des patients sans antécédent d'iritis/uvéite. Tous ces cas se sont résolus après l'arrêt du travoprost, avec ou sans traitement par un corticostéroïde.

Les rapports spontanés d'événements indésirables fournissent des données incomplètes; ils ne constituent donc pas nécessairement une admission que l'événement a été causé ou favorisé par la solution TRAVATAN^{MD} ou par le timolol.

Les réactions indésirables supplémentaires suivantes (en ordre alphabétique), non indiquées dans les tableaux ou le texte précédents, ont été signalées dans le cadre de la pharmacovigilance pour ou l'autre des composants de la solution *DuoTrav*^{MD} (la solution TRAVATAN^{MD} ou timolol) et pourraient se produire avec la solution *DuoTrav*^{MD}.

Tableau 6 : Autres réactions indésirables signalées dans le cadre de la pharmacovigilance pour les composants et qui pourraient se produire avec la solution *DuoTrav*^{MD}

	TRAVATAN ^{MD}	Timolol
<i>CSO MedDRA</i>	TP MedDRA	TP MedDRA
<i>Infections et infestations</i>	herpès simplex ophtalmique, grippe, infection urinaire NSA	conjonctivite infectieuse, infection oculaire
<i>Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)</i>	carcinome gastro-intestinal	
<i>Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques</i>	thrombocytopénie	
<i>Troubles du système immunitaire</i>	choc anaphylactique, hypersensibilité NSA	hypersensibilité

	TRAVATAN^{MD}	Timolol
CSO MedDRA	TP MedDRA	TP MedDRA
<i>Troubles endocriniens</i>	Hirsutisme	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	hyperglycémie NSA, hypoglycémie NSA, fluctuation du poids	
<i>Troubles psychiatriques</i>	agressivité, anxiété, anxiété aggravée, dépression aggravée, insomnie, trouble du sommeil NSA	
<i>Troubles du système nerveux</i>	amnésie, aphonie, accident vasculaire cérébral, dysgueusie, épilepsie NSA, névralgie faciale NSA, hypertonie, hypoesthésie, hypocinésie, perte de conscience, perturbation de la mémoire, migraine NSA, dysfonctionnement moteur NSA, paresthésie, parésie, somnolence, syncope, tremblement, crise vaso-vagale	dysgueusie, somnolence
<i>Troubles oculaires</i>	trouble de l'accommodation, glaucome à angle fermé, trouble de la chambre antérieure NSA, pigmentation de la chambre antérieure, blépharospasme, cécité, cécité momentanée, cécité unilatérale, chalazion, choroïdite, achromatopsie NSA, kyste de la conjonctive, trouble de la cornée NSA, oedème de la cornée, cyanopsie, cycloplégie, paralysie des muscles extraoculaires, trouble oculaire NSA, hémorragie oculaire NSA, inflammation oculaire NSA, trouble des paupières NSA, glaucome NSA, iridocyclite, adhérence de l'iris, kyste de l'iris, kératite, trou maculaire, madarosis, myosis, myopie aggravée, photopsie, anomalie des tests de réflexe pupillaire à la lumière, décollement de la rétine, trouble rétinien, hémorragie rétinienne, occlusion veineuse rétinienne, rubéose irienne, hémorragie du vitré	dacryosténose acquise, écoulement oculaire, inflammation oculaire, trouble des paupières, croûtage du bord des paupières, kératoconjonctivite sèche, kératopathie, écoulement du bord des paupières, trouble du nerf optique, décoloration de la sclérotique,
<i>Troubles de l'oreille et du</i>	douleur d'oreille, hypoacousie,	Vertiges

	TRAVATAN^{MD}	Timolol
CSO MedDRA	TP MedDRA	TP MedDRA
<i>labyrinthe</i>	tinnitus, vertiges	
<i>Troubles cardiaques</i>	angor, arythmie, bloc auriculo-ventriculaire NSA, bradycardie NSA, arrêt cardiaque, trouble cardiaque NSA, insuffisance cardiaque NSA, cyanose, extrasystoles NSA, infarctus du myocarde, palpitations, tachycardie NSA, tachycardie ventriculaire	bradycardie, insuffisance cardiaque
<i>Troubles vasculaires</i>	baisse de la pression artérielle NSA, collapsus circulatoire, bouffées vasomotrices, crise hypertensive	bouffées vasomotrices, rougeurs du visage
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	aggravation de l'asthme, exacerbation de maladie obstructive chronique des voies respiratoires, sécheresse la gorge, dyspnée accentuée, épistaxis, expectoration, congestion nasale, sécheresse nasale, gonflement oropharyngien, douleur pharyngo-laryngienne	apnée, augmentation des sécrétions des voies respiratoires hautes, trouble respiratoire
<i>Troubles gastrointestinaux</i>	douleur abdominale, lèvres gercées, diarrhée NSA, dyspepsie, trouble de la fonction gastrique NSA, trouble gastro-intestinal, malaise gastro-intestinal, hémorragie buccale, nausées, vomissements	
<i>Troubles hépatobiliaires</i>	hépatite auto-immune	
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	alopécie, oedème angioneurotique, sueurs froides, sécheresse de la peau, eczéma NSA, eczéma suintant, érythème, changement de couleur pileuse, hyperhidrose, réaction cutanée localisée, réaction de photosensibilité, prurigo, prurit, prurit généralisé, éruption cutanée NSA, dépigmentation de la peau, trouble de la peau, réaction cutanée, tension de la peau, augmentation de la transpiration, trichiasis, urticaire NSA	dermatite, dermatite exfoliative, sécheresse la peau, eczéma, érythème, lichénification, oedème périorbitaire, prurit, psoriasis, éruption maculaire, croûte, trouble cutané, irritation de la peau
<i>Troubles musculosquelettiques</i>	arthralgie, douleur dorsale,	

	TRAVATAN^{MD}	Timolol
CSO MedDRA	TP MedDRA	TP MedDRA
<i>et du tissu conjonctif</i>	sensation désagréable dans les membres NSA, douleur dans le cou, douleur dans la mâchoire, trouble des tendons NSA	
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>	anurie, hématurie, incontinence NSA, diminution de la fréquence de miction, pollakiurie, diminution du débit urinaire	
<i>Troubles du système de reproduction et des seins</i>	hyperplasie bénigne de la prostate, masse mammaires NSA, dysfonctionnement érectile NSA, maladie de La Peyronie, priapisme	ménorragie
<i>Troubles congénitaux, familiaux et génétiques</i>	colobome, naevus épidermique	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	asthénie, sensation thoracique désagréable, douleur thoracique, sensation d'oppression thoracique, aggravation d'affection, inefficacité de médicament, douleur faciale, chute, fatigue, sensation anormale, sensation de chaleur, maladie de type de grippal, léthargie, malaise, absence d'effet indésirable, oedème périphérique, douleur	sensation thoracique désagréable, inefficacité de médicament, fatigue, événement non évaluable
<i>Investigations</i>	augmentation de la pression artérielle NSA, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation du cholestérol sanguin, fréquence cardiaque anormale, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la pression intra-oculaire, anomalie du test d'exploration de la fonction hépatique, augmentation de l'antigène prostatique spécifique, anomalie de rétinogramme, augmentation de la ferritine sérique, augmentation de la transferrine, perte de poids	augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la pression intra-oculaire
<i>Complications de blessure, d'empoisonnement et de chirurgie</i>	accident NSA, surdosage accidentel, blessure cornéenne NSA, blessure faciale, blessure à la tête, blessure	Excoriation

	TRAVATAN^{MD}	Timolol
CSO MedDRA	TP MedDRA	TP MedDRA
<i>Interventions chirurgicales et médicales</i>	insertion d'un stimulateur cardiaque	

Réactions indésirables codées en utilisant MedDRA version 8.0

CSO = Classe de système/organe

TP = terme préférentiel

NSA = non spécifié par ailleurs

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée chez l'humain concernant le surdosage par la solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}* (travoprost/timolol) ou par la solution ophtalmique TRAVATAN^{MD} (travoprost).

Les symptômes de surdosage général du timolol sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme et l'arrêt cardiaque. Si de tels symptômes apparaissent, adopter un traitement symptomatique et de soutien.

Voici, à titre de référence, les mesures thérapeutiques spécifiques du traitement d'un surdosage par le maléate de timolol.

Lavage gastrique : En cas d'ingestion.

Bradycardie symptomatique : Administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,25 à 2 mg pour déclencher un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, administrer avec prudence du chlorhydrate d'isoprotérénol par voie intraveineuse. Dans les cas réfractaires, on peut envisager l'implantation d'un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

Hypotension : Utiliser un vasopresseur sympathomimétique comme la dopamine, la dobutamine ou le lévartérénol. On a signalé que, dans les cas réfractaires, l'utilisation du chlorhydrate de glucagon était bénéfique.

Bronchospasme : Utiliser le chlorhydrate d'isoprotérénol. On peut envisager un traitement supplémentaire par l'aminophylline.

Insuffisance cardiaque aiguë : Instaurer immédiatement un traitement classique par un digitalique, des diurétiques et l'oxygène. Dans les cas réfractaires, on suggère l'utilisation d'aminophylline par voie intraveineuse. Cette mesure peut être suivie au besoin par l'administration de chlorhydrate de glucagon, qui s'est révélé bénéfique dans de tels cas.

Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré) : Administrer du chlorure d'isoprotérénol ou implanter un stimulateur cardiaque par voie transveineuse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie recommandée est une goutte dans l'oeil affecté ou dans chaque oeil une fois par jour, le matin. La fréquence d'administration de la solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}* (travoprost/timolol) ne devrait pas dépasser une fois par jour, car on a montré qu'une administration plus fréquente d'analogue de prostaglandine pouvait diminuer l'effet d'abaissement de la pression intra-oculaire. En cas d'oubli d'une dose, continuer le traitement normalement avec la dose suivante.

L'utilisation de la solution *DuoTrav^{MD}* peut être envisagée chez les patients qui ont besoin d'un traitement par le timolol et par le travoprost. Si plus d'un médicament ophtalmique topique doit être instillé, les médicaments devraient être administrés à 5 minutes d'intervalle au minimum.

INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

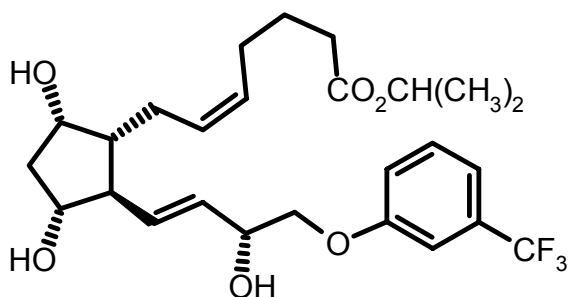
La solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}* (travoprost/timolol) est une association d'un analogue de prostaglandine topique et d'un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques topique.

Substances médicamenteuses

Nom commun : Travoprost

Nom chimique : [1R-[1(Z),2(1E,3R*),3,5]]-7-[3,5-dihydroxy-2-[3-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]-1-butényl]cyclopentyl]-5-acide hepténoïque, 1-méthyléthyl ester

Formule structurelle :



Formule moléculaire : $C_{26}H_{35}F_3O_6$.

Masse moléculaire : 500,56

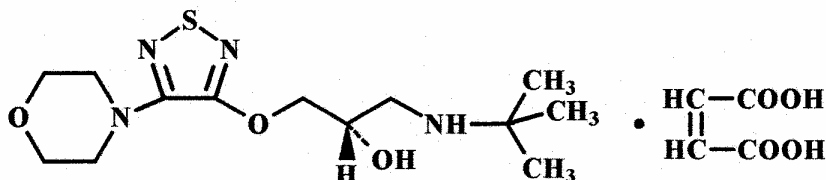
Description : Le travoprost est une huile transparente, d'incolore à jaune pâle

Solubilité : Très soluble dans l'acétonitrile, le méthanol, l'octanol et le chloroforme. Pratiquement insoluble dans l'eau.

Nom commun : maléate de timolol

Nom chimique : (S)-1-(*tert*-butylaino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]propan-2-ol (1:1) (sel) (CK)

Formule structurelle :



Formule moléculaire : $C_{13}H_{24}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$

Poids moléculaire : 432,49

Description : Le maléate de timolol est une poudre cristalline blanche, inodore.

Solubilité : Soluble dans l'eau, dans le méthanol et dans l'alcool.

Composition

La solution ophtalmique *DuoTrav*^{MD} (travoprost/timolol) est une solution aqueuse stérile, isotonique, tamponnée, contenant un agent de conservation, associant du travoprost à 0,04 mg/mL et du maléate de timolol à 6,8 mg/mL (équivalent à 5 mg de timolol base), fournie dans le flacon compte-gouttes *DROP-TAINER*^{MD} d'Alcon.

Chaque mL contient 0,04 mg de travoprost et 6,8 mg de maléate de timolol. Agent de conservation : chlorure de benzalkonium. Ingrédients inactifs : mannitol, trométhamine, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, acide borique, édétate disodique, acide chlorhydrique et eau purifiée.

Stabilité et entreposage

Conserver entre 2° C et 25° C. La réfrigération n'est pas nécessaire.

PRÉSENTATION

La solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}* (travoprost/timolol) est une solution aqueuse stérile, isotonique, tamponnée, contenant un agent de conservation, associant du travoprost et du maléate de timolol, fournie dans le flacon compte-gouttes DROP-TAINER^{MD} d'Alcon. Le système de conditionnement comprend un flacon distributeur en polypropylène blanc opaque, doté d'un compte-gouttes en polypropylène naturel et d'un bouchon en polypropylène bleu foncé. L'inviolabilité est assurée par un manchon rétracté autour du col et du capuchon.

La solution *DuoTrav^{MD}* est présentée en bouteille de 4 mL contenant 2,5 mL de solution, ou en bouteille de 7,5 mL, contenant 5 mL de solution.

Une bouteille de 2,5 mL de solution *DuoTrav^{MD}* contient 94 gouttes de solution au moins.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS**Solution ophtalmique Pr *DuoTrav^{MD}***

Association fixe de 0,04 mg/mL de travoprost et de 5 mg/mL de timolol sous forme de maléate de timolol

Veillez lire tous les renseignements fournis avant de commencer à prendre/à utiliser ce médicament.

- *Lisez cette notice attentivement, car elle contient des renseignements importants pour vous.*
- *Si vous avez d'autres questions, posez-les à votre médecin ou au pharmacien.*
- *Ce médicament vous a été prescrit à vous personnellement. N'en donnez jamais à une autre personne, car il pourrait lui être nocif, même si ses symptômes sont les mêmes que les vôtres.*
- *Conservez ces renseignements. Vous pourriez en avoir besoin.*

LA SOLUTION *DuoTrav*^{MD} ET LES AUTRES MÉDICAMENTS

Signalez à votre médecin ou au pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez (ou avez pris récemment). N'oubliez pas de mentionner aussi les médicaments en vente libre, que vous avez achetés sans ordonnance.

QUEL EST LE MÉDICAMENT PRESCRIT?

DuoTrav^{MD} est une solution destinée seulement à l'instillation dans les yeux. C'est une association de deux médicaments qui abaissent la pression interne de l'oeil : le travoprost (une prostaglandine), qui augmente le débit de liquide sortant de l'oeil, et le timolol (un bêtabloquant), qui diminue la production de liquide dans l'oeil.

QUELLE EST L'INDICATION DE LA SOLUTION *DuoTrav*^{MD}?

La solution *DuoTrav*^{MD} est utilisée pour abaisser la pression interne de l'oeil ou des yeux. On constate une augmentation de cette pression chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire. Si elle n'est pas traitée, l'augmentation de pression peut provoquer une lésion des nerfs de l'oeil avec altération de la vision.

QUELLES SONT LA COMPOSITION ET LA PRÉSENTATION DE LA SOLUTION *DuoTrav*^{MD}?

La solution *DuoTrav*^{MD} contient 0,04 mg/mL de travoprost et 5 mg/mL de timolol (comme maléate de timolol). Elle contient aussi du chlorure de benzalkonium (un agent de conservation), du mannitol, de la trométhamine, de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, de l'acide borique, de l'édétate disodique, de l'acide chlorhydrique et de l'eau purifiée.

La solution *DuoTrav*^{MD} est présentée en bouteille de 4 mL contenant 2,5 mL de solution ou en bouteille de 7,5 mL, contenant 5 mL de solution.

QUAND NE DOIT-ON PAS UTILISER LA SOLUTION *DuoTrav*^{MD}?

N'utilisez pas la solution *DuoTrav*^{MD} si :

- vous avez ou avez eu une réaction inhabituelle ou allergique à des ingrédients médicinaux ou autres de la solution *DuoTrav*^{MD} (Reportez-vous à QUELLES SONT LA COMPOSITION ET LA PRÉSENTATION DE LA SOLUTION *DuoTrav*^{MD}?)
- vous avez ou avez eu une affection pulmonaire, p. ex. de l'asthme ou une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- vous avez une affection cardiaque ou une cardiopathie

PARLEZ À VOTRE MÉDECIN AVANT D'UTILISER LA SOLUTION *DuoTrav*^{MD} SI :

- vous avez un diabète, une hypoglycémie, une affection thyroïdienne ou des problèmes rénaux
- vous présentez une faiblesse musculaire ou on a posé un diagnostic de myasthénie grave
- vous avez des problèmes de circulation sanguine vers le cerveau
- vous êtes enceinte, vous envisagez de procréer ou vous allaitez un enfant
- vous envisagez une opération chirurgicale
- vous utilisez d'autres gouttes oculaires ou vous prenez d'autres médicaments, d'ordonnance ou non, en particulier des médicaments pour abaisser la pression artérielle ou pour traiter une cardiopathie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Ne conduisez pas si votre vue se brouille ou si vous avez des sensations désagréables dans l'oeil après l'instillation de la solution *DuoTrav*^{MD}
- Pour éviter de contaminer la solution, veillez à ce que l'extrémité du compte-goutte ne touche pas les paupières, les tissus avoisinants ou toute autre surface
- N'instillez pas la solution *DuoTrav*^{MD} alors que vous portez des lentilles cornéennes. La solution contient un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium, qui peut être absorbé par les lentilles. Vous devriez enlever vos lentilles de contact avant d'instiller les gouttes. Attendez 15 minutes après l'instillation de la solution *DuoTrav*^{MD} avant de remettre vos lentilles.
- Ce produit est déconseillé chez les personnes de moins de 18 ans

Y A-T-IL DES PRÉCAUTIONS SPÉCIALES POUR LES PATIENTS DE PLUS DE 65 ANS?

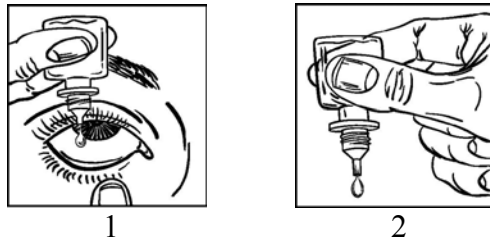
La solution *DuoTrav*^{MD} peut être utilisée en toute sécurité chez les patients de plus de 65 ans.

COMMENT UTILISER LA SOLUTION *DuoTrav*^{MD}?

Adultes – Une fois par jour (le matin), instillez une goutte de solution *DuoTrav*^{MD} dans l'oeil ou les yeux affectés.

Si vous oubliez une dose de ce médicament, attendez le moment de la dose suivante. Ne doublez pas la dose. Si la goutte tombe à côté de l'oeil, essuyez-la avec un mouchoir et essayez de nouveau.

Pour que le compte-goutte et la solution restent propres, veillez à ce que l'extrémité du compte-goutte ne touche pas les paupières ni les zones avoisinantes. Rebouchez hermétiquement la bouteille après l'utilisation.



- Prenez la bouteille de solution *DuoTrav*^{MD} et un miroir à portée de la main.
- Lavez-vous les mains.
- Si vous portez des lentilles cornéennes, ôtez-les avant d'instiller les gouttes oculaires.
- Ouvrez la bouteille en veillant à ne pas toucher l'extrémité du compte-goutte. Tenez la bouteille entre le pouce et les autres doigts, pointée vers le bas.
- Inclinez la tête en arrière. Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à former une « poche » entre la paupière et l'oeil. C'est là que la goutte doit aller (voir image 1).
- Rapprochez l'extrémité du compte-gouttes de l'oeil. Utilisez le miroir au besoin.

- Pour éviter de contaminer la solution, veillez à ce que l'extrémité du compte-goutte ne touché pas les paupières, les tissus avoisinants ou toute autre surface.
- Serrez doucement la bouteille pour faire tomber une goutte de solution *DuoTrav^{MD}* (voir image 2).
- Si vous devez traiter les deux yeux, recommencez l'opération pour l'autre oeil.
- Rebouchez hermétiquement la bouteille après l'utilisation.

Si vous devez instiller deux médicaments ou plus, attendez 5 minutes au moins après l'instillation d'un médicament avant d'instiller le suivant.

QUE FAIRE SI J'INSTILLE TROP DE SOLUTION *DuoTrav^{MD}*?

Si vous instillez trop de solution *DuoTrav^{MD}* dans un oeil, rincez l'oeil à l'eau tiède pour en chasser la solution. Un excès de gouttes dans un oeil peut irriter l'oeil et le rougir. Attendez le moment de la dose normale suivante pour instiller de nouveau le médicament.

En cas d'ingestion ou d'injection accidentelle de solution *DuoTrav^{MD}*, consultez votre médecin ou demandez conseils au pharmacien.

QUELS PEUVENT ÊTRE LES EFFETS SECONDAIRES DE LA SOLUTION *DuoTrav^{MD}*?

- La solution *DuoTrav^{MD}* peut augmenter la longueur, l'épaisseur, la pigmentation et/ou le nombre des cils. Un petit nombre de personnes peuvent remarquer après un certain temps d'utilisation de la solution *DuoTrav^{MD}* un assombrissement de la peau des paupières.
- La solution *DuoTrav^{MD}* peut changer la couleur des yeux. Elle peut brunir l'iris (la partie colorée de l'oeil). Cet effet peut être plus apparent chez les patients dont les yeux présentent un mélange de couleurs comme le vert et le brun, le bleu-gris et le brun ou le jaune et le brun. La pigmentation brune peut se propager graduellement vers le bord extérieur de l'iris. Toutefois, le brunissement peut affecter l'iris tout entier ou certaines parties de l'iris.
- Si vous instillez la solution *DuoTrav^{MD}* dans un oeil seulement, les changements décrits ci-dessus peuvent apparaître dans **l'oeil traité seulement**. Il y a donc une possibilité de différence de couleur permanente entre l'oeil traité et l'autre oeil. Votre médecin vous examinera régulièrement pour s'assurer que votre médicament est efficace et pour rechercher les

changements de couleur. Si vous notez un changement de couleur de votre oeil, le médecin peut arrêter le traitement. Toutefois, tout changement de couleur qui s'est déjà produit peut être permanent, même après l'arrêt du médicament.

Chez certaines personnes, la solution *DuoTrav^{MD}* a des effets secondaires. Ces effets peuvent être désagréables, mais disparaissent rapidement dans la plupart des cas. Vous pouvez habituellement continuer d'instiller les gouttes, à moins que les effets ne soient graves. Si cela vous préoccupe, parlez-en avec votre médecin ou le pharmacien.

En utilisant la solution *DuoTrav^{MD}* vous pouvez avoir quelques-unes ou la totalité des réaction suivantes dans votre oeil : rougeur, démangeaisons, sécheresse, douleur, sensibilité à la lumière, sensations anormales dans l'oeil ou autres irritations de l'oeil, vision brouillée, réduction passagère de la vision, larmoiement, croissance des cils, gonflement de l'oeil. Vous pouvez aussi avoir des sensations désagréables (sensations de brûlure et de piquûre), altération de la vision et démangeaisons des paupières, paupières gonflées, lourdes, douloureuses ou irritées.

Vous pouvez aussi éprouver des réactions dans d'autres régions du corps, en particulier : maux de tête, écoulement post-nasal, soif, toux ou irritation de la gorge, changement de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, perturbation de l'attention, étourdissements, nervosité, infection ou irritation cutanées, rougeur de la peau, infections d'oreilles, douleur dans les bras ou les jambes, essoufflement, difficulté à respirer, augmentation de la pression oculaire, changement de la couleur de l'urine ou réaction allergique après l'administration des gouttes.

D'autres effets secondaires non indiqués ci-dessus peuvent se produire chez certains patients.

Si vous notez un effet indésirable non mentionné dans le présent document, arrêtez d'utiliser la solution *DuoTrav^{MD}* et appelez immédiatement votre médecin ou le pharmacien et conformez-vous à ses recommandations.

VOUS DEVRIEZ DEMANDER À VOTRE MÉDECIN D'ARRÊTER L'INSTILLATION DE LA SOLUTION *DuoTrav*^{MD} SI :

- vous développez une infection d'oeil ou de paupière se déclare
- vous blessez votre oeil ou les deux yeux
- vous prévoyez une intervention chirurgicale d'un oeil ou des deux yeux
- vous avez une réaction d'hypersensibilité au produit avec gonflement ou inflammation de l'oeil, des deux yeux ou des paupières

COMBIEN DE TEMPS PUIS-JE CONSERVER ET ENTREPOSER LA SOLUTION *DuoTrav*^{MD}?

Rangez les gouttes oculaires dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez les gouttes entre 2° C et 25° C. La réfrigération n'est pas nécessaire. N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la bouteille ou sur la boîte.

POUR OBTENIR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Contactez votre médecin ou le pharmacien.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Aucune étude de pharmacologie oculaire ou générale non clinique n'a été menée pour la solution ophtalmique travoprost/timolol (0,004 % / 0,5 % p/v), du fait que la pharmacologie des deux agents est déjà bien établie dans la littérature médicale et scientifique. Des études antérieures ont montré que l'administration concomitante d'un agoniste FP et du timolol se traduisait par une réduction supplémentaire de la PIO par rapport à l'administration d'un des agents seul (5-10).

Pharmacologie clinique

Pharmacodynamie humaine

Les composants actifs de la solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}*, le travoprost et le maléate de timolol, sont des agents thérapeutiques approuvés pour réduire la pression intra-oculaire élevée chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire, chacun avec son propre mécanisme d'action. La solution *DuoTrav^{MD}* produit une réduction moyenne de la PIO plus importante que celle obtenue avec TRAVATAN^{MD} (solution ophtalmique de travoprost) ou avec la solution ophtalmique de timolol 0,5 % utilisés seuls.

Pharmacocinétique humaine

Une étude d'innocuité et de pharmacocinétique de doses multiples a été menée dans un seul centre. Cette étude croisée à 3 permutations, randomisée, à double insu, visait à comparer les concentrations plasmatiques de la forme d'acide libre du travoprost et du timolol après l'administration d'une seule goutte de solution *DuoTrav^{MD}*, et après les administrations indépendantes d'une seule goutte de solution TRAVATAN^{MD} et d'une seule goutte de solution ophtalmique de timolol 0,5 %, une fois par jour, le matin, pendant 3 jours. Les paramètres pharmacocinétiques de la forme d'acide libre du travoprost n'ont pas été mesurés en raison de la faible exposition générale et du nombre limité d'échantillons plasmatiques quantifiables. Il n'y avait pas d'accumulation apparente de la forme d'acide libre du travoprost, en se basant sur l'observation que la concentration plasmatique restait constante entre le jour 1 et le jour 3 et était similaire dans chaque groupe. La concentration de timolol était quantifiable chez tous les sujets ayant reçu la solution *DuoTrav^{MD}* ou la solution de timolol 0,5 %. Il n'y avait pas de différence

statistiquement significative ($p > 0,05$) dans les concentrations plasmatiques de timolol entre les deux groupes de traitement en tout point de mesure le jour 1 et le jour 3.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les paramètres C_{\max} , T_{\max} et ASC_{0-12} du timolol entre les deux groupes de traitement, que ce soit le jour 1 ou le jour 3. La C_{\max} moyenne du timolol le jour 3 (état stationnaire) était estimée à 0,692 ng/mL pour la solution *DuoTrav^{MD}* et à 0,613 ng/mL pour la solution de timolol 0,5 %, soit une différence moyenne de 0,087 ng/mL, ce qu'il n'était pas statistiquement significatif. Par contre, la demi-vie $t_{1/2}$ du timolol de l'association fixe, évaluée à $(4,2 \pm 1,6)$ heures le jour 3, était notablement plus courte que celle du timolol seul $(4,7 \pm 1,4)$ heures). Il n'y avait pas d'accumulation apparente de timolol, étant donné la similitude des courbes de concentration en fonction du temps pour le jour 1 et pour le jour 3.

La C_{\max} moyenne du timolol à l'état stationnaire $(0,692 \pm 0,384)$ ng/mL observée après l'administration oculaire topique de la solution *DuoTrav^{MD}* était environ 122 fois plus faible que la C_{\max} moyenne de $84,3 \pm 33,8$ ng/mL signalée dans la littérature après une dose unique de 20 mg de timolol chez des volontaires en bonne santé (11).

Études cliniques

Cinq études cliniques multicentriques, contrôlées, randomisées, à double insu, avec groupes parallèles, ont été menées pour évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité de la solution *DuoTrav^{MD}*.

Une étude (C-02-03) a comparé la solution *DuoTrav^{MD}* administrée une fois par jour, le matin, à la solution *DuoTrav^{MD}* administrée une fois par jour, le soir, au cours d'une période de six semaines. Pour être admissible à l'étude, les patients devaient avoir un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire diagnostiqués et être traités par au moins un médicament abaisseur de la PIO. Le paramètre d'efficacité primaire était une évaluation de la PIO moyenne aux points de mesure de 9 h, 11 h et 16 h à la semaine 2 et la semaine 6. Les deux schémas d'administration devaient être déclarés équivalents si les limites des intervalles de confiance se trouvaient à moins de $\pm 2,5$ mmHg. Les évaluations d'innocuité comprenaient : acuité visuelle, signes oculaires

(cornée, iris/chambre antérieure, cristallin, cellules dans l'humeur aqueuse et inflammation), hyperémie oculaire, paramètres de fond dilaté (vitré, rétine/macula/choroïde, nerf optique) et les paramètres cardio-vasculaires (pouls, pressions systolique et diastolique).

Les participants comprenaient 92 patients adultes (87 % avec un glaucome angle aigu, qui pouvait avoir une composante pigmentaire ou exfoliative, et 13 % avec une hypertension oculaire) dont la PIO moyenne à la base était de 25 à 27 mmHg (après une période sans médicament pour éliminer un traitement antérieur abaissant la PIO). Les résultats de cette étude indiquent que l'efficacité d'abaissement de la PIO de la solution *DuoTrav^{MD}* est indépendante du moment de l'administration (le matin ou le soir), assurant un contrôle cliniquement pertinent et équivalent de la PIO durant toute la journée. Toutes les limites de confiance à 95 % bilatérales se trouvaient à moins de $\pm 2,5$ mmHg. L'abaissement moyen de la PIO était compris entre 8 et 10 mmHg, soit une réduction de la PIO par rapport à la base comprise entre 32 % et 38 %.

Les réactions oculaires indésirables à la solution *DuoTrav^{MD}* le plus fréquemment signalées au cours de l'étude C-02-03 étaient l'hyperémie oculaire (6 patients; 13,0 %) et le prurit oculaire (4 patients; 4,3 %). La réaction indésirable non oculaire le plus souvent signalée était l'hypertension, observée chez 2 patients (2,2 %). Toutes les autres réactions indésirables non oculaires se sont produites chez 1 patient chacune. On n'a noté aucune différence cliniquement pertinente en terme d'innocuité entre le matin et le soir.

Tableau 7 : PIO moyenne (mmHg) - administration le matin et administration le soir de la solution *DuoTrav^{MD}* (Ensemble de données per protocole - C-02-03)

	Semaine 2			Semaine 6		
	9 h	11 h	16 h	9 h	11 h	16 h
Administration de <i>DuoTrav^{MD}</i> le matin	16,6	16,6	16,6	16,7	16,7	16,5
Administration de <i>DuoTrav^{MD}</i> le soir	17,2	16,7	16,1	17,0	16,9	16,3
Différence	-0,6 ^a	-0,1 ^a	0,5 ^a	-0,3 ^a	-0,2 ^a	0,2 ^a
Intervalle de confiance à 95 % - haut	0,9	1,3	2,0	1,1	1,3	1,7
Intervalle de confiance à 95 % - bas	-2,0	-1,6	-1,0	-1,8	-1,7	-1,2

^a valeur $p > 0,05$

Une étude de 3 mois (C-01-69) a été menée pour comparer l'innocuité et l'efficacité d'abaissement de la PIO de la solution *DuoTrav*^{MD} par rapport à de la solution TRAVATAN^{MD} (travoprost 0,004 %) seul et au timolol 0,5 % seul. Les patients inscrits pouvaient avoir suivi un traitement abaisseur de la PIO ou ne recevoir aucun médicament. Le paramètre d'efficacité primaire était l'évaluation de la PIO moyenne à 8 h, 10 h et 16 h à la semaine 2, à la semaine 6 et au mois 3. Une prolongation planifiée de 3 mois, avec insu, comprenait une visite au mois 6 comme contrôle supplémentaire de l'innocuité.

Les évaluations d'innocuité comprenaient l'acuité visuelle, les signes oculaires (cornée, iris/chambre antérieure, cristallin, cellules dans l'humeur aqueuse et inflammation), l'hyperémie oculaire, des paramètres de fond dilaté (vitré, rétine/macula/choroïde, nerf optique), photographie de l'iris / des cils, paramètres cardio-vasculaires (pouls, pressions systolique et diastolique) et champs visuels.

Les participants comprenaient 263 patients adultes et âgés présentant un glaucome à angle ouvert (pouvant comporter une composante pigmentaire ou exfoliative) (69 %) ou une hypertension oculaire (31 %), avec une PIO moyenne à la base (après une période sans médicament suivant un traitement antérieur d'abaissement de la PIO, le cas échéant) de 27 à 30 mmHg. Les résultats de cette étude indiquent que la solution *DuoTrav*^{MD} produit une réduction de la PIO cliniquement pertinente et statistiquement significative, d'amplitude comprise entre environ 9 et 12 mmHg, ce qui représente une réduction de la PIO de 32 % à 38 % par rapport à la base. L'abaissement de la PIO par la solution *DuoTrav*^{MD}, administrée une fois par jour le matin, était de 2 à 3 mmHg plus important que celui obtenu avec la solution ophtalmique de timolol 0,5 %, administrée 2 fois par jour, et ce à toutes les visites et à tous les points de mesure; l'abaissement de la PIO par la solution *DuoTrav*^{MD} était de 1 ou 2 mmHg plus important que celui obtenu avec la solution TRAVATAN^{MD} à tous les moments de la journée. Cela est particulièrement évident au point de mesure crucial de 8 h 00, alors que la PIO est la plus élevée et que 24 heures se sont écoulées depuis la dernière dose de l'association fixe. Grâce à ses mécanismes d'action complémentaires (augmentation de l'écoulement uvéoscléral et suppression de la production d'humeur aqueuse), la solution *DuoTrav*^{MD} produit une réduction de la PIO moyenne importante dans tous les sous-groupes démographiques.

Dans cette étude, 50 % des patients dont la PIO de base était comprise entre 27 et 30 mmHg et qui recevaient la solution *DuoTrav*^{MD} présentaient une PIO inférieure à 18 mmHg en un point de mesure au moins de chaque visite.

En pratique clinique, la valeur appropriée de la PIO cible (valeur de la PIO qui serait considérée comme un succès clinique) est déterminée par le médecin pour chaque patient. Les données de la récente étude AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*) (1) indiquent qu'une PIO inférieure à 18 mmHg est corrélée à une réduction de la progression des défauts de champ visuel associés au glaucome.

Tableau 8 : PIO moyenne (mmHg) - Comparaison de la solution *DuoTrav*^{MD} avec le timolol 0,5 % et avec la solution TRAVATAN^{MD} (ensemble de données en intention de traiter - C-01-69)

	Semaine 2			Semaine 6			Mois 3		
	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h
<i>DuoTrav</i> ^{MD}	18,9	18,1	17,5	18,9	17,9	18,2	18,7	18,4	18,5
Timolol 0,5 %	21,3	20,4	20,2	20,6	20,0	19,8	20,8	19,9	20,1
Différence	-2,4 ^a	-2,2 ^a	-2,7 ^a	-1,7 ^a	-2,1 ^a	-1,7 ^a	-2,1 ^a	-1,5 ^a	-1,5 ^a
IC 95 % - Haut	-1,3	-1,1	-1,6	-0,5	-1,0	-0,6	-0,9	-0,4	-0,4
IC 95 % - Bas	-3,5	-3,3	-3,8	-2,8	-3,2	-2,8	-3,2	-2,6	-2,6
<i>DuoTrav</i> ^{MD}	18,9	18,1	17,5	18,9	17,9	18,2	18,7	18,4	18,5
TRAVATAN ^{MD}	20,5	18,9	18,7	20,3	19,2	18,7	20,5	19,3	18,9
Différence	-1,6 ^b	-0,8	-1,2 ^b	-1,4 ^b	-1,3 ^b	-0,5	-1,8 ^b	-1,0	-0,4
IC 95 % - Haut	-0,5	0,4	-0,0	-0,3	-0,1	0,6	-0,6	0,2	0,8
IC 95 % - Bas	-2,8	-1,9	-2,3	-2,5	-2,4	-1,6	-2,9	-2,1	-1,5

^a p < 0,05 la solution *DuoTrav*^{MD} c. Timolol 0,5 %

^b p < 0,05 la solution *DuoTrav*^{MD} c. la solution TRAVATAN^{MD}

Tableau 9 : Proportion de patients (%) dont la PIO est < 18 mmHg en un point de mesure au moins de chaque visite (ensemble de données en intention de traiter - C-01-69)

	Proportion de patients
<i>DuoTrav</i> ^{MD}	50 %
TRAVATAN ^{MD}	29 %
Timolol 0,5 %	23 %

Les effets indésirables oculaires le plus fréquemment signalés avec la solution *DuoTrav*^{MD} durant l'étude C-01-69 étaient l'hyperémie oculaire (12 patients; 14,1 %), la gêne oculaire (6 patients; 7,1 %), la photophobie (4 patients; 4,7 %) et les changements de caractéristiques des cils (4 patients; 4,7 %). La réaction indésirable non oculaire la plus fréquente était les maux de tête, se produisant chez 2 patients (2,4 %). Toutes les autres réactions indésirables non oculaires se sont produites chez 1 patient chacune. Aucune différence d'innocuité cliniquement pertinente n'a été notée dans les ensembles de données à 3 mois et à 6 mois.

Deux études de 3 mois (C-01-70 et C-02-41) étaient conçues pour comparer l'efficacité d'abaissement de la PIO et l'innocuité de la solution *DuoTrav*^{MD} et celles de l'administration concomitante de la solution TRAVATAN^{MD} et de la solution de timolol 0,5 % chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire. Les deux études étaient de type multicentrique, à double insu, avec groupes parallèles. Les deux groupes de traitement étaient : 1) solution *DuoTrav*^{MD} administrée une fois par jour le matin et 2) solution de timolol 0,5 % administrée une fois par jour le matin plus solution TRAVATAN^{MD} administrée une fois par jour le soir. Les schémas d'administration devaient être déclarés équivalents si les limites d'intervalle de confiance se trouvaient à moins de $\pm 1,5$ mmHg. La deuxième étude (C-02-41) comportait un troisième groupe de traitement, la solution de timolol 0,5 % administrée deux fois par jour. Les patients participants à l'étude pouvaient avoir suivi antérieurement un traitement d'abaissement de la PIO ou ne prendre aucun médicament. Le paramètre d'efficacité primaire était l'évaluation de la PIO moyenne aux points de mesure 8 h, 10 h et 16 h à la semaine 2, à la semaine 6 et au mois 3. Une étude planifiée de prolongation de 3 mois, à l'insu, comprenait une visite au mois 6 pour un contrôle supplémentaire de l'innocuité.

Les évaluations d'innocuité comprenaient : acuité visuelle, signes oculaires (cornée, iris/chambre antérieure, cristallin, cellules aqueuses et inflammation), hyperémie oculaire, paramètres de fond dilaté (vitré, rétine/macula/choroïde, nerf optique), photographie de l'iris / des cils, paramètres cardio-vasculaires (pouls, pressions systolique et diastolique) et champs visuels.

Les participants comprenaient respectivement 316 (C-01-70) et 403 (C-02-41) patients adultes et âgés présentant un glaucome à angle ouvert (qui pouvait inclure une composante pigmentaire ou

exfoliative) (68 % pour C-01-70; 57 % pour C-02-41) ou une hypertension oculaire (32 % pour C-01-70; 43 % pour C-02-41), avec une PIO moyenne de base (suivant une période sans médicament après un traitement antérieur abaissant la PIO, le cas échéant) de 23 à 26 mmHg. Les résultats des deux études indiquent que la solution ophtalmique *DuoTrav*^{MD} produit un abaissement de la PIO similaire à celui de l'administration concomitante des solutions ophtalmiques TRAVATAN^{MD} et de timolol 0,5 % et supérieur à celui de la solution de timolol 0,5 % administrée deux fois par jour. Les différences de PIO moyenne entre les groupes de traitement étaient similaires dans les deux études et étaient comprises entre 0,1 et 1,1 mmHg, démontrant la similitude de réduction de la PIO (voir tableaux 10, 11 et 12).

Tableau 10 : PIO moyenne (mmHg) - Comparaison de la solution *DuoTrav*^{MD} et de la solution TRAVATAN^{MD} + timolol 0,5 % pour test de non infériorité (ensemble de données per protocole -- C-01-70)

	Semaine 2			Semaine 6			Mois 3		
	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h
<i>DuoTrav</i> ^{MD}	16,1	15,5	15,2	15,9	15,7	15,6	16,5	16,1	15,6
TRAVATAN ^{MD} + Timolol 0,5 %	16,0	15,2	14,8	15,8	14,8	14,7	16,1	15,1	14,8
Différence	0,1	0,3	0,5	0,1	1,0 ^a	0,9 ^a	0,5 ^a	0,9 ^a	0,8 ^a
IC 95 % - Haut	0,7	0,9	1,1	0,7	1,6	1,5	1,1	1,6	1,5
IC 95 % - Bas	-0,5	-0,4	-0,2	-0,5	0,3	0,3	-0,2	0,3	0,2

^a p < 0,05 la solution *DuoTrav*^{MD} c. la solution TRAVATAN^{MD} + timolol 0,5 %

Tableau 11 : PIO moyenne (mmHg) - Comparaison de la solution *DuoTrav*^{MD} et de la solution TRAVATAN^{MD} + timolol 0,5 % pour test de non infériorité (ensemble de données per protocole -- C-02-41)

	Semaine 2			Semaine 6			Mois 3		
	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h
<i>DuoTrav</i> ^{MD}	17,4	16,8	16,2	17,0	16,6	16,2	17,1	16,5	16,3
TRAVATAN ^{MD} + Timolol 0,5 %	16,8	15,7	15,4	16,6	15,5	15,4	16,7	15,8	15,5
Différence	0,6	1,1 ^a	0,8 ^a	0,4	1,0 ^a	0,7 ^a	0,4	0,7	0,8 ^a
IC 95 % - Haut	1,3	1,8	1,5	1,1	1,7	1,5	1,2	1,4	1,6
IC 95 % - Bas	-0,1	-0,4	0,0	-0,4	0,3	0,0	-0,3	-0,1	0,1

^a p < 0,05 la solution *DuoTrav*^{MD} c. la solution TRAVATAN^{MD} + timolol 0,5 %

Table 12: PIO moyenne (mmHg) - Comparaison de la solution *DuoTrav*^{MD} et de timolol 0,5 % pour test de non infériorité (ensemble de données en intention de traiter -- C-02-41)

	Semaine 2			Semaine 6			Mois 3		
	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h
<i>DuoTrav</i> ^{MD}	17,5	16,8	16,2	17,0	16,6	16,2	17,2	16,5	16,4
Timolol 0,5 %	18,3	18,0	18,3	18,8	17,9	17,9	18,8	17,8	17,5
Différence	-0,9 ^a	-1,3 ^a	-2,1 ^a	-1,8 ^a	-1,3 ^a	-1,7 ^a	-1,6 ^a	-1,3 ^a	-1,2 ^a
IC 95 % - Haut	-0,0	-0,4	-1,3	-0,9	-0,4	-0,8	-0,7	-0,5	-0,3
IC 95 % - Bas	-1,7	-2,1	-3,0	-2,7	-2,2	-2,6	-2,4	-2,2	-2,0

^a p < 0,05 la solution *DuoTrav*^{MD} c. timolol 0,5 %

Dans ces études, 74 % environ des patients dont la PIO de base était comprise entre 23 et 26 mmHg et qui recevaient la solution *DuoTrav*^{MD} présentaient une PIO inférieure à 18 mmHg en un point de mesure au moins de chaque visite.

Tableau 13 : Proportions de patients dont la PIO était < 18 mmHg en un point de mesure au moins à chaque visite (ensembles de données en intention de traiter - C-01-70 et C-02-41)

	Proportion de patients		
	C-01-70	C-02-41	Combinées
<i>DuoTrav</i> ^{MD}	79 %	70 %	74 %
TRAVATAN ^{MD} + timolol 0,5 %	84 %	80 %	82 %
Timolol 0,5 %	---	52 %	---

Les réactions indésirables oculaires les plus fréquentes avec la solution *DuoTrav*^{MD} dans l'étude C-01-70 comprenaient : hyperémie oculaire (20 patients; 12,4 %), gêne oculaire (9 patients; 5,6 %), prurit oculaire (6 patients; 3,7 %), sécheresse oculaire (5 patients; 3,1 %), coloration de la cornée (4 patients; 2,5 %), kératite (3 patients; 1,9 %), réaction allergique oculaire (3 patients; 1,9 %) et douleur oculaire (3 patients; 1,9 %). La réaction indésirable non oculaire la plus fréquente était les maux de tête, se produisant chez 2 patients (1,2 %). Toutes les autres réactions indésirables non oculaires (dermatite de contact, toux accentuée et décoloration de la peau) se sont produites chez 1 patient chacune (0,6 %).

Les réactions indésirables oculaires les plus fréquentes avec la solution *DuoTrav^{MD}* dans l'étude C-02-41 comprenaient : hyperémie oculaire (23 patients; 14,3 %), gêne oculaire (20 patients; 12,4 %), sensation de corps étrangers (11 patients; 6,8 %), prurit oculaire (7 patients; 4,3 %), sécheresse oculaire (5 patients; 3,1 %), cellules (4 patients; 2,5 %), vision trouble (3 patients; 1,9 %), érythème des paupières (3 patients; 1,9 %), douleur oculaire (3 patients; 1,9 %) et photophobie (3 patients; 1,9 %). Toutes les réactions indésirables non oculaires (urine anormale, dyspnée, irritation de la gorge, augmentation de la SGOT, augmentation de la SGPT et décoloration de la peau) se sont produites chez 1 patient chacune (0,6 %).

Une analyse des données d'innocuité de 6 mois des études C-01-70 et C-02-41 a confirmé que la solution *DuoTrav^{MD}* avait un profil d'innocuité acceptable et qu'aucune différence cliniquement pertinente n'avait été notée entre les résultats d'innocuité au mois 3 et au mois 6.

Dans toutes les études de 3 mois, les patients traités par la solution *DuoTrav^{MD}* ont obtenu une réduction soutenable de la PIO après deux semaines de traitement et la réduction de la PIO s'est maintenue pendant les 3 mois.

Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients adultes.

L'innocuité à long terme de la solution ophtalmique *DuoTrav^{MD}* a été évaluée dans le cadre d'une étude de douze mois (C-02-28) comparant la solution *DuoTrav^{MD}* et XALACOM (solution ophtalmique latanoprost 0,005 % / timolol 0,5 %) chez 407 patients présentant un glaucome angle ouvert ou une hypertension oculaire. Les évaluations d'innocuité comprenaient l'acuité visuelle, les signes oculaires (cornée, iris/chambre antérieure, cristallin, cellules aqueuses et inflammation), l'hyperémie oculaire, des paramètres de fond dilaté (vitré, rétine/macula/choroïde, nerf optique), photographie de l'iris / des cils, paramètres cardio-vasculaires (pouls, pressions systolique et diastolique) et champs visuels.

Les réactions indésirables oculaires les plus fréquentes avec la solution *DuoTrav^{MD}* dans l'étude C-02-28 comprenaient : hyperémie oculaire (31 patients; 15,0 %), prurit oculaire (14 patients;

6,8 %), gêne oculaire (9 patients; 4,3%), changements des caractéristiques des cils (5 patients; 2,4 %), sécheresse oculaire (4 patients; 1,9 %) et douleur oculaire (3 patients; 1,4 %).

L'augmentation de la pigmentation de l'iris se produisait avec une incidence de 2,4 % (4 patients) (voir tableau 3 à la section **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). La réaction indésirable non oculaire la plus fréquente était la décoloration de la peau, se produisant chez 2 patients (1,0 %). Toutes les autres réactions indésirables non oculaires (allergie, asthme, étourdissements, dyspnée, hypertension est toux accentuée) se sont produites chez 1 patient chaque (0,5 %).

Une analyse des données d'innocuité pour l'ensemble des études indique que la solution *DuoTrav*^{MD} est bien toléré, avec un profil d'innocuité similaire à celui obtenu avec l'administration concomitante de la solution TRAVATAN^{MD} et de la solution timolol 0,5 %. Les études menées avec les composants de la solution *DuoTrav*^{MD} Solution montrent que l'effet d'abaissement de la PIO du travoprost (14) et du timolol (15) s'est bien maintenu au cours d'une période d'une année. Les réactions indésirables associées à la solution ophtalmique *DuoTrav*^{MD} étaient en accord avec celles signalées précédemment pour TRAVATAN^{MD} (solution ophtalmique de travoprost 0,004 %) et/ou pour la solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5 %.

On retrouvera au tableau 2 de la section **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** un résumé de toutes les réactions indésirables, oculaires et non oculaires, observée dans les 5 études cliniques multicentriques.

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ D'UNE DOSE UNIQUE

Association travoprost/timolol

On a mené chez le lapin une étude d'une journée de l'irritation et du confort oculaires à l'instillation d'une solution ophtalmique travoprost/timolol (0,004 % / 0,5 % p/v). L'administration de deux gouttes dans l'oeil droit toutes les 30 minutes, pour un total de 10 doses, n'a révélé qu'une congestion modérée de la conjonctive et un inconfort minimum, comparables à ce qu'on observe avec les composants actifs individuels. Aucune étude générale de dose unique n'a été menée avec cette association de médicaments.

Une bouteille de 7,5 mL de la solution ophtalmic *DuoTrav^{MD}* (40 µg/mL de travoprost et 5 mg/mL de timolol) contient 0,3 mg de travoprost et 37,5 mg de timolol. La prise par un enfant de 10 kg de tout le contenu d'une bouteille se traduirait par une exposition à 0,03 mg/kg de travoprost et à 3,75 mg/kg de timolol. La mauvaise biodisponibilité orale du travoprost diminue le risque en cas d'ingestion accidentelle. Le timolol est biodisponible par la voie orale, mais il a un ordre de toxicité faible (sa DL₅₀ orale est ~ 1 000 mg/kg chez la souris et le rat).

Travoprost

On a montré que l'ordre de toxicité aiguë du travoprost était faible. Aucune DL₅₀ n'a pas été établie pour le travoprost. On n'a obtenu de mortalité ni chez les rats recevant du travoprost par voie intraveineuse à raison de 10 mg/kg (250 000 fois l'exposition clinique proposée), ni chez les souris recevant jusqu'à 100 mg/kg/jour (2 500 000 fois l'exposition clinique proposée). Les observations cliniques les plus fréquentes étaient une décoloration de l'urine et la présence d'une substance rouge autour du nez chez les rats et une léthargie et une diarrhée chez les souris.

L'instillation d'une solution ophtalmique de travoprost de concentration allant jusqu'à 0,01 %, à raison de deux gouttes toutes les demi-heures pendant cinq ou six heures, n'a eu aucun effet notable, oculaire ou général.

Timolol

Des études de doses orales aiguës ont établi que la DL₅₀ était voisine de 1 000 mg/kg chez la souris et le rat. Les observations cliniques les plus fréquentes étaient une diminution d'activité et une bradypnée. Des études d'interaction orale aiguë chez des souris, auxquelles le maléate de timolol était administré avec du probénécide, du méthyldopa, de l'hydralazine, de l'hydrochlorothiazide ou de la tolbutamide, ont montré que ces médicaments n'avaient aucun effet sur la toxicité du maléate de timolol. Le maléate de timolol n'avait aucun effet sur l'hypoprothrombinémie induite par la bishydroxycoumarine chez le chien.

TOXICITÉ DE DOSES MULTIPLES

Association travoprost/timolol

Des études ont été menées pour évaluer les effets potentiels oculaires et généraux de la solution de travoprost/timolol. Il s'agissait de deux études de doses oculaires topiques multiples, une étude de 3 mois chez le lapin (avec analyse intermédiaire à 6 semaines) et une étude de 9 mois chez le lapin.

Tableau 14 : Étude de la toxicité de doses multiples de solution ophtalmique de travoprost/timolol

Espèce, famille de l'animal	Nombre d'animaux/ groupes	Concentration (%)	méthode d'administration	méthode de dose	Résultats
Lapin, pigmenté	8/sexe (3/sexe sacrifiés à 6 semaines)	Contrôle par véhicule Travoprost 0,004 %/timolol 0.5 % Travoprost 0,02 %/timolol 0,5 % Travoprost 0,02 %	Une goutte dans l'oeil droit, 3 fois/jour	3 mois (analyse interméd. à 6 sem.)	Pas de toxicité oculaire ou générale significative
Lapin, pigmenté	6/sexe	Contrôle par véhicule Travoprost 0,004 %/timolol 0.5 % Travoprost 0,02 %/timolol 0,5 % Travoprost 0,02 % Timolol 0,5 %	Une goutte dans l'oeil droit, 3 fois/jour	9 mois	Pas de toxicité oculaire ou générale significative

Le schéma d'administration non clinique était 3 fois et 15 fois la dose clinique pour le timolol et pour le travoprost, respectivement.

Dans les deux études, les évaluations oculaires approfondies, comportant des examens à la lampe à fente (biomicroscope), des examens ophtalmiques indirects, une pachymétrie de la cornée, des mesures de la pression intra-oculaire (PIO) et une microscopie spéculaire de l'endothélium cornéen (étude de 9 mois seulement), n'ont révélé aucun effet oculaire notable, malgré l'administration chronique de ces doses. Les évaluations générales, dont les examens physiques, les mesures de poids corporel et les évaluations de pathologie clinique, n'ont pas non plus révélé de toxicité notable.

Les concentrations plasmatiques moyennes maximums de la forme d'acide libre du travoprost et du timolol à la fin de 9 mois de traitement étaient de $0,509 \pm 0,231$ ng/mL pour le travoprost et de $6,06 \pm 0,68$ ng/mL pour le timolol, dans le groupe travoprost 0,02 %/timolol 0,5 %. Ces concentrations étaient similaires dans les groupes recevant un médicament seul. Les résultats montrent que l'exposition générale aux deux médicaments n'était pas notablement modifiée dans le cas de l'administration concomitante. Dans ces études, la concentration plasmatique moyenne de la forme d'acide libre du travoprost chez le lapin était notablement plus élevée que celle mesurée chez les sujets cliniques pour les deux médicaments, montrant l'existence d'une bonne marge de sécurité en fonction de l'exposition.

Aucune étude d'administration chronique de plus de 9 mois n'a été menée avec l'association fixe travoprost/timolol.

Travoprost

L'administration oculaire topique d'une solution ophtalmique de travoprost à 0,01 %, trois fois par jour pendant 6 mois à des lapins n'a produit aucun effet notable, oculaire ou général. Chez certains singes recevant une solution ophtalmique de travoprost à 0,0015 %, 0,004 % ou 0,012 % pendant un maximum d'un an, on a observé une pigmentation de l'iris et un accroissement spécifique à l'espèce de la fente palpébrale, ainsi qu'une augmentation de la rétraction des paupières. Il n'y avait aucun autre effet notable, oculaire ou général.

L'augmentation de la pigmentation de l'iris observée chez le singe et chez l'humain durant un traitement oculaire chronique par le travoprost est considérée comme un effet de classe des

prostaglandines. Il est intéressant de noter que les prostaglandines naturelles, telles que $\text{PGF}_{2\alpha}$ et PGE_2 , causent elles aussi est une augmentation de la pigmentation de l'iris chez le macaque. Il convient également de noter que, tant chez le macaque que chez l'humain, les mélanocytes de l'iris expriment des récepteurs FP dans leur membrane cellulaire. Le travoprost étant un agoniste sélectif des récepteurs FP, on doit en déduire que l'effet passe par les récepteurs FP dans les mélanocytes.

L'administration intraveineuse sous-chronique de travoprost chez le rat s'est traduite, à toutes les doses employées (de 100 à 1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$), par une hyperostose et une fibrose osseuse très faibles à modérées. L'incidence et l'intensité de ces effets étaient reliées à la dose, montrant que le squelette est un organe cible de toxicité chez le rat. Des études similaires chez la souris n'ont révélé aucun effet général notable à des doses pouvant atteindre 1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$.

Chez le rat, l'administration générale chronique (par voie sous-cutanée) de doses de 30 et de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ s'est traduite par une hyperostose et une fibrose osseuse reliées à la dose, de manière similaire aux observations de l'étude d'administration sous-chronique. On n'a observé aucun effet sur les os à la dose de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ (250 fois l'exposition clinique proposée), considérée comme le niveau sans effet.

Timolol

Lors d'études portant sur des lapins et sur des chiens, on n'a noté aucun effet oculaire indésirable de l'administration d'une solution ophtalmique topique de maléate de timolol pendant un an et deux ans respectivement.

Le timolol a été administré par la voie orale à des rats à des doses 5, 10 et 25 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ pendant un maximum de 67 semaines. On n'a observé ni signe physique, ni signe oculaire, ni mort qui soient attribuables au médicament.

Lors d'une étude orale de 54 semaines, le timolol a été administré à des chiens à des doses de 5, 10 et 25 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$. Le poids corporel et la consommation d'aliments étaient normaux et il n'y avait aucun signe physique attribuable au traitement. On a observé chez un chien recevant

25 mg/kg/jour une légère hyperplasie en foyer dans l'épithélium de transition du bassinet rénal.

Chez des rats traités par 100 à 400 mg/kg de maléate de timolol pendant 7 semaines, on a observé une salivation excessive 5 à 10 minutes après l'administration, avec une incidence reliée à la dose au cours de la première semaine de l'étude. À la nécropsie, l'étude du poids des organes a révélé une augmentation notable du poids des reins, de la rate et du foie chez certains des animaux traités. À l'exception de la congestion de la rate, il n'y avait pas d'altération morphologique pour expliquer l'augmentation du poids des organes. Les rats traités par 1 g/jour pendant huit semaines présentaient un ptyalisme, des tremblements musculaires et une pâleur momentanée des extrémités.

Chez le chien, les doses à partir de 200 mg/kg de maléate de timolol se sont montrées létales pour certains animaux. On a observé une faible néphrose tubulaire et des traces de cylindres hyalins dans les tubes collecteurs et contournés chez un des deux chiens auxquels on avait administré 100 mg/kg/jour et chez les deux chiens recevant 400 mg/kg/jour. On a observé de petits foyers de dégénérescence et de régénération tubulaires dans les zones néphrotiques. On a noté une légère dégénérescence similaire en foyers multiples des tubes collecteurs dans la substance médullaire des deux reins chez l'un des quatre chiens d'une étude de toxicité intraveineuse de 15 jours.

CARCINOGENÈSE

Lors d'études de potentiel carcinogène d'une durée de deux ans chez le rat et la souris, à des doses sous-cutanées de 10, 30 ou 100 µg/kg/jour de travoprost, on n'a noté aucun signe d'un tel potentiel. Toutefois, les rats mâles n'ont été traités que pendant 82 semaines à la dose de 100 µg/kg/jour, tandis que, chez les souris, la dose maximum tolérée (DMT) n'a pas été atteinte. La forte dose (100 µg/kg/jour) correspond à une exposition supérieure à 400 fois l'exposition humaine à la DOMRH (dose oculaire maximum recommandée chez l'humain), basée sur la concentration plasmatique du médicament actif.

Lors d'une étude de deux ans du maléate de timolol administré par la voie orale à des rats, on a noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des phéochromocytomes

surrénaux chez des rats mâles recevant 300 mg/kg/jour (42 000 fois environ la DOMRH), mais pas chez les rats recevant des doses orales équivalentes à 14 000 fois environ la DOMRH.

Lors d'une étude d'administration orale à vie de maléate de timolol à des souris, on a noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, de polypes utérins bénins et d'adénocarcinomes mammaires chez des souris femelles à la dose de 500 mg/kg/jour (71 000 fois environ la DOMRH), mais pas aux doses de 5 et de 50 mg/kg/jour (700 ou 7 000 fois, respectivement, la DOMRH). Lors d'une étude subséquente chez des souris femelles, pour lesquelles l'examen post-mortem était limité à l'utérus et aux poumons, on a noté de nouveau une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs pulmonaires à 500 mg/kg/jour.

L'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires s'accompagnait d'une élévation de la prolactine sérique, se produisant chez les souris femelles recevant une dose orale de timolol de 500 mg/kg/jour, mais pas chez celles recevant une dose de 5 ou de 50 mg/kg/jour. On observe une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires chez les rongeurs à l'administration de plusieurs autres agents thérapeutiques qui élèvent la prolactine sérique, mais aucune corrélation entre le taux de prolactine sérique et les tumeurs mammaires n'a été établie chez l'humain. En outre, on n'a noté aucun changement cliniquement significatif de la prolactine sérique chez des femmes adultes recevant des doses orales de maléate de timolol atteignant 60 mg (dose orale maximum recommandée chez l'humain).

Aucune étude du potentiel carcinogène n'a été menée avec l'association fixe travoprost/timolol.

MUTAGENÈSE

Divers tests ont montré l'absence d'activité mutagène du travoprost (test d'Ames, test du micronoyau chez la souris, test d'aberration chromosomique chez le rat). On a observé une légère augmentation de la fréquence de mutants dans l'un des deux tests de mutation sur le lymphome de souris en présence d'enzymes d'activation S9 de rat.

Le maléate de timolol s'est montré exempt de potentiel mutagène lors de tests *in vivo* [(chez la souris) : test du micronoyau et test cytogénétique (doses atteignant 800 mg/kg)] et de tests *in vitro* [test de transformation néoplasique (maximum de 100 µg/mL)]. Lors des tests d'Ames, les concentrations de timolol les plus élevées utilisées, 5 000 ou 10 000 µg/boîte de Petri, s'accompagnaient d'une élévation statistiquement significative des révertants dans la souche test TA 100 (7 tests de réplication), mais pas dans les trois autres souches. Les tests avec la souche TA 100 n'ont dégagé aucune relation dose-réponse constante et le rapport des révertants test/témoin n'a pas atteint 2, valeur considérée habituellement comme le critère d'un test d'Ames positif.

Aucune étude de potentiel mutagène n'a été menée avec l'association fixe travoprost/timolol.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Chez le rat et la souris, le travoprost à la dose sous-cutanée maximum de 10 µg/kg/jour (250 fois la DOMRH) n'a affecté ni l'index d'accouplement ni l'index de fertilité, tant chez les mâles que chez les femelles. Le nombre moyen de corps jaunes était légèrement réduit et on a noté une augmentation des pertes post-nidation à cette dose. Par contre, cet effet n'était pas noté à la dose de 3 µg/kg/jour (75 fois la DOMRH).

Le travoprost était tératogène chez le rat, à la dose intraveineuse (i.v.) de 10 µg/kg/jour (250 fois la DOMRH), tels que mis en évidence par l'augmentation de l'incidence de malformations squelettiques, ainsi que de malformations externes et viscérales (fusion de sternèbres, tête bombée et hydrocéphalie). Le travoprost n'était pas tératogène chez le rat aux doses i.v. atteignant 3 µg/kg/jour (75 fois la DOMRH) ni chez la souris aux doses sous-cutanées atteignant 1,0 µg/kg/jour (25 fois la DOMRH). Le travoprost a produit une augmentation des pertes postnidation et une diminution de la viabilité du foetus chez le rat aux doses i.v. > 3 µg/kg/jour (75 fois la DOMRH) et chez la souris aux doses sous-cutanées > 0,3 µg/kg/jour (7,5 fois la DOMRH).

Chez les petits des rates recevant des doses de travoprost $\geq 0,12$ µg/kg/jour (3 fois la DOMRH) par la voie sous-cutanée du jour 7 de la gestation au jour 21 de la lactation, on a noté une

augmentation de l'incidence de mortalité postnatale et une diminution du gain de poids néonatal. Le développement néonatal était également affecté, comme en témoignaient le retard à l'ouverture des yeux, au décollement du pavillon des oreilles et à la séparation du prépuce et la diminution de l'activité motrice.

Des études de reproduction et de fertilité chez le rat n'ont montré aucun effet indésirable du maléate de timolol sur la fertilité des mâles ou les femelles à des doses atteignant 21 000 fois la DOMRH.

Les études du potentiel tératogène du timolol chez la souris, le rat et le lapin aux doses orales atteignant 50 mg/kg/jour (7 000 fois la DOMRH) n'ont décelé aucune malformation foetale. Bien qu'on ait observé un retard dans l'ossification des foetus à cette dose chez le rat, on n'a noté aucun effet indésirable sur le développement postnatal des petits. La dose de 1 000 mg/kg/jour (142 000 fois la DOMRH) était toxique pour la mère chez les souris et se traduisait par une augmentation du nombre de résorptions foetales. On a aussi observé une augmentation des résorptions foetales chez le lapin à des doses égales à 14 000 fois la DOMRH, dans ce cas sans toxicité apparente pour la mère.

Aucune étude de reproduction ou de tératologie n'a été menée avec l'association fixe travoprost/timolol.

BIBLIOGRAPHIE

1. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130(4):429-40.
2. Tocco DJ, Duncan AEW, Deluna FA, Hucker HB, Gruber BF, Vandenneuval WJA. Physiological disposition and metabolism of timolol in man and laboratory animals. *Drug Metab Disp* 1975; 3(5): 361-70.
3. Tocco DJ, Duncan AEW, Deluna FA, Smith JL, Walker RW, Vandenneuval WJA. Timolol metabolism in man and laboratory animals. *Drug Metab Disp* 1980; 8(4): 236-40.
4. Oats JA, Brown JB. Antihypertensive Agents and the Drug Therapy of Hypertension; Sympatholytic Agents. In: Hardman J, Limbird L, Gilman A, editors. 10th Edition, Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2001. Chapter 33, p.871-900.
5. Bron AM, Denis P, Nordmann JP, Rouland JF, Sellem E, Johansson M. Additive IOP reducing effect of latanoprost in patients insufficiently controlled on timolol. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001; 79(3):289-93.
6. DesMarchais B, Candal E, Weitzman M, Shields MB. Effect of latanoprost as adjunctive therapy. *Can J Ophthalmol*. 2000; 35(4):214-7.
7. Konstas AG, Lake S, Maltezos AC, Holmes KT, Stewart WC. Twenty-four hour intraocular pressure reduction with latanoprost compared with pilocarpine as third-line therapy in exfoliation glaucoma. *Eye*. 2001; 15: 59-62.
8. Rulo AH, Greve EL, Hoyng PF. Additive effect of latanoprost, a prostaglandin F₂" analogue, and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 1994; 78(12):899-902.
9. Stewart WC, Day DG, Sharpe ED, Dubiner HB, Holmes KT, Stewart JA. Efficacy and safety of timolol solution once daily vs timolol gel added to latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128(6):692-6.
10. Orengo-Nania SD, Landry T, Von Tress M, Silver LH, Dickerson J, Weiner AL, Davis AA and the Travoprost Study Group. Travoprost significantly decreased IOP in patients with openangle glaucoma or ocular hypertension when used adjunctively with timolol. *Invest Ophth Vis Sci*. 2001; 42(4): S820.
11. Lowenthal DT, Pitone JM, Affrime MB, Shirk J, Busby P, Kim KE, et al. Timolol kinetics in chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23(5):606-15.

12. Lotti VJ, LeDouarec JC, Stone CA. Autonomic nervous system: adrenergic antagonists. In: Sears ML editor. Handbook of Experimental Pharmacology: Pharmacology of the Eye. New York: Springer Verlag; 1984. Vol 69, Chapter 5b, p. 249-77.
13. Hoskins Jr HD, Kass MA. Adrenergic antagonists. In: Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. Sixth Edition. St. Louis: The CV Mosby Co; 1989. Chapter 25, p. 453-69.
14. Solution ophtalmique de maléate de timolol, USP 0,25 %, 0,5 % et solution gélifiante ophtalmique de maléate de timolol 0,25 %, 0,5 %; nos de contrôle : 035734, 056940 [monographie de produit]. Mississauga (ON): Alcon Canada Inc.; mai 2000.
15. TRAVATAN^{MD} Solution ophtalmique de travoprost 0,004 %; no de contrôle : 082739 [monographie de produit]. Mississauga (ON): Alcon Canada Inc.; juin 2003.
16. Bartlett JD, Jaanus SD, Fiscella RG, Sharir M. In: Bartlett JD, Jaanus SD, editors. Clinical Ocular Pharmacology. 4th ed. Boston: Butterworth-Heinemann, Boston; 2001. p.167-218.
17. Letchinger SL, Frohlichstein D, Glieser DK, Higginbotham EJ, Wilensky JT, Viana MAG, et al. Can the concentration of timolol or the frequency of its administration be reduced? Ophthalmol 1993;100:1259-62.
18. Topper JE, Brubaker RF. Effects of timolol, epinephrine, and acetazolamide on aqueous flow during sleep. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985;26:1315-9.
19. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol: dose response and duration of action. Arch Ophthalmol 1977;95:605-7.
20. Soll DB. Evaluation of timolol in chronic open-angle glaucoma: once a day vs twice a day. Arch Ophthalmol 1980;98:2178-81.
21. Yalon M, Urinowsky E, Rothkoff L, Treister G, Blumenthal M. Frequency of timolol administration. Am J Ophthalmol 1981;92:526-9.
22. Liu JHK, Kripke DF, Weinreb RN. Comparison of the nocturnal effects of once-daily timolol and latanoprost on intraocular pressure. Amer J Ophthalmol 2004;138(3):389-95.
23. XALACOM (association fixe de latanoprost à 50 µg/mL et de timolol à 5 mg/mL sous forme de maléate de timolol); no de contrôle: 086318 [monographie de produit]. Kirkland (Québec): Pfizer Canada Inc.; septembre 2003.