

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**pms-TRAVOPROST Z**
Solution ophtalmique de travoprost USP
0,004 %, p/v

Thérapie de la pression intra-oculaire élevée
Analogue de la prostaglandine F_{2α}

PHARMASCIENCE INC.
6111 Avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Quebec
H4P 2T4

Date de révision :
25 mai 2016

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle de la soumission : 194893

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**pms-TRAVOPROST Z**
Solution ophtalmique de travoprost, USP

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le travoprost est un promédicament de type ester isopropylique. Il est rapidement hydrolysé par les estérases de la cornée en acide libre biologiquement actif. Sous la forme d'acide libre, le travoprost est un puissant agoniste sélectif du récepteur FP des prostanoïdes. On pense que les agonistes du récepteur FP réduisent la pression intra-oculaire (PIO) en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse essentiellement par la voie uvéosclérale.

Pharmacocinétique/pharmacodynamie

Utilisée dans l'œil par voie topique, la solution ophtalmique de travoprost réduit la PIO, élevée ou normale, en présence ou non d'un glaucome. Une PIO élevée représente un risque majeur dans la pathogenèse de la perte de champ visuel du glaucome. Plus la PIO est élevée, plus grande est la probabilité de perte de champ visuel et de lésion du nerf optique dues au glaucome. L'étude AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) (1) a établi que la PIO élevée était un facteur de risque positif pour la perte de champ visuel dans le glaucome. Les yeux dont la pression interne était inférieure à 18 mm Hg à toutes les visites ont montré peu ou pas du tout de perte de champ visuel durant la période de surveillance de six ans.

Absorption : Le travoprost est absorbé à travers la cornée. Lors d'études chez le lapin, on a constaté que le maximum de concentration dans l'humeur aqueuse était atteint une à deux heures après l'administration topique. Chez l'humain, le maximum de concentration plasmatique du travoprost sous sa forme d'acide libre est faible (25 pg/mL ou moins) et est atteint dans les 30 minutes suivant l'administration topique oculaire d'une goutte de solution ophtalmique de travoprost à 0,004 %.

Distribution : La forme acide libre du travoprost est modérément distribuée dans les tissus de l'organisme, avec un volume de distribution de 2,6 L/kg chez le rat. Le niveau de radioactivité dans les tissus du rat après administration sous-cutanée d'une dose unique de travoprost marqué au C¹⁴ diminuait rapidement durant les 3 premières heures et, au bout de 24 heures, se trouvait au voisinage ou au-dessous de la limite de détection (< 0,2 - 6 ng équiv./g). La liaison de la forme d'acide libre du travoprost aux protéines du plasma est modérée, 80 %, et linéaire sur une plage de concentrations de 0,10 à 100 ng/mL (facteur de 10 000).

Métabolisme : Le métabolisme du travoprost a été étudié chez le rat, le chien et le singe. Dans la circulation générale, la forme d'acide libre du travoprost est rapidement et largement métabolisée

dans les reins, le foie et les poumons en métabolites inactifs. Les biotransformations qui interviennent sont les suivantes : une bêta-oxydation de la chaîne α (acide carboxylique) donnant des analogues 1, 2-dinor et 1, 2, 3, 4-tétranor, une oxydation du groupe 15-hydroxyl et la réduction de la double liaison 13, 14.

Excrétion : Chez le rat, 95 % d'une dose sous-cutanée radiomarquée a été éliminée en 24 heures. La principale voie d'élimination est la bile (61 %), le reste étant excrété par les reins. Chez l'humain, l'élimination du plasma était rapide, la concentration n'étant plus mesurable (< 10 pg/mL) au bout d'une heure.

Études cliniques :

La solution ophtalmique de travoprost est une formulation sans chlorure de benzalkonium. Lors de trois études cliniques contrôlées, de durée comprise entre 6 et 12 mois, on a traité des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire 1 fois/jour, le soir, avec la solution de travoprost. La solution de travoprost a abaissé la PIO d'une quantité comprise entre 6,7 et 9,0 mm Hg. La réduction de la PIO diurne était stabilisée 2 semaines seulement après le début du traitement et s'est maintenue au cours de la période de traitement de 6 à 12 mois.

Lors d'une étude contrôlée multicentrique randomisée, des patients (dont la PIO moyenne à la base était comprise entre 24 et 26 mm Hg avec le timolol (maléate de timolol) 0,5 % 2 fois/jour) ont été traités avec la solution ophtalmique de travoprost administrée 1 fois/jour en adjuvant au timolol (maléate de timolol) 0,5 % administré 2 fois/jour. Ces patients ont bénéficié d'une réduction supplémentaire de la PIO de 6 à 7 mm Hg.

Il n'y a aucune interaction plasmatique lors de l'administration concomitante de travoprost et de timolol.

Résumé des facteurs démographiques des patients des études cliniques pour une indication spécifique.

N° d'Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Âge moyen (intervalle)	Sexe
C-97-71	Étude multicentrique, randomisée, à triple insu, à groupes parallèles et contrôle actif chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.	1 goutte 1 fois/jour de placebo (8 h) + 1 goutte 1 fois/jour (20 h) de travoprost 0,004 % ou 0,0015 %; 1 goutte 1 fois/jour de placebo (8 h) + 1 goutte 1 fois/jour (20 h) de latanoprost 0,005 %; ou 1 goutte 2 fois/jour de timolol (maléate de timolol) 0,5 % (8 h et 20 h). 12 mois.	787	64,2 ans (22 – 94)	392 M 395 F
C-97-72	Étude multicentrique, randomisée, à triple insu, à groupes parallèles et contrôle actif chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.	1 goutte 1 fois/jour de placebo (8 h) + 1 goutte 1 fois/jour (20 h) de travoprost 0,004 % ou 0,0015 %; ou 1 goutte de timolol (maléate de timolol) 0,5% (8 h et 20 h). 6 mois.	594	63,7 ans (21 – 91)	293 M 301 F
C-97-73	Étude multicentrique, randomisée, à triple insu, contrôlée par le véhicule, à groupes parallèles chez des patients dont le glaucome à angle ouvert ou l'hypertension oculaire n'était pas contrôlé par 3 semaines de traitement initial par timolol (maléate de timolol) 0,5 % administré 2 fois/jour.	1 goutte 1 fois/jour (20 h) de travoprost 0,004 % ou 0,0015 % plus 1 goutte 2 fois/jour de timolol (maléate de timolol) 0,5 % au su (8 h et 20 h); ou 1 goutte 1 fois/jour (8 h) de placebo plus 1 goutte 2 fois/jour de timolol (maléate de timolol) 0,5 % au su (8 h et 20 h). 6 mois.	410	63,7 ans (11 – 89)	180 M 230 F
C-97-79	Étude multicentrique, randomisée, à triple insu, à groupes parallèles et contrôle actif chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.	1 goutte 1 fois/jour de placebo (9 h) + 1 goutte 1 fois/jour (21 h) de travoprost 0,004 % ou 0,0015 %; ou 1 goutte 2 fois/jour de timolol (maléate de timolol) 0,5 % (9 h et 21 h). 9 mois.	572	63,3 ans (31 – 88)	284 M 288 F
C-01-74	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, à groupes parallèles et contrôle actif chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.	1 goutte 1 fois/jour de placebo (9 h) + 1 goutte 1 fois/jour (21 h) de travoprost 0,004 %; ou 1 goutte 1 fois/jour de latanoprost/timolol 0,5 % (9 h) + 1 goutte 1 fois/jour de placebo (21 h). 6 semaines	106	68,0 ans (34 – 86)	46 M 60 F

PIO moyenne de base et changement moyen par rapport aux mesures de la PIO de base.

Étude (Durée)	PIO moyenne à la base (mmHg)			Changement moyen du PIO par rapport à la base (mmHg)		
	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h
C-97-71						
Travoprost	26,8	25,2	24,6	-7,6	-7,4	-6,9
Timolol	26,9	25,3	24,6	-6,7 ^c	-6,1 ^c	-5,3 ^c
Latanoprost	26,9	25,2	24,9	-7,7	-6,9	-6,3 ^c
C-97-72						
Travoprost	27,3	25,7	25,1	-7,6	-7,2	-7,0
Timolol	27,4	25,8	25,4	-6,8 ^c	-6,0 ^c	-5,1 ^c
C-97-73						
Travoprost / timolol	26,0	24,5	24,6	-6,8	-6,4	-6,0
Timolol	26,4	24,8	24,4	-2,6 ^c	-1,8 ^c	-1,6 ^c
C-97-79^a						
Travoprost	27,4	26,5	25,6	-8,8	-8,7	-8,2
Timolol	27,0	26,2	25,1	-7,7 ^c	-7,5 ^c	-6,6 ^c
C-01-74^b						
Travoprost	25,3	--	24,3	-6,9	--	-6,8
Latanoprost / timolol	24,6	--	23,9	-6,4	--	-6,1

^a Les mesures du PIO de C-97-79 ont été fait à 9h, 11h et 16h.

^b Les mesures du PIO de C-01-74 ont été fait à 9h et 17h.

^c p<0.05 pour les comparaisons entre les groups versus le travoprost.

On a mené une étude clinique de base de 9 mois, avec une phase de prolongation de 5 ans, pour évaluer l'innocuité à long terme de l'administration de la solution de travoprost une fois par jour, le soir.¹ Globalement, 196 patients ont été inscrits dans l'étude clinique de prolongation de 5 ans, dont 67 ont été exposés à la solution de travoprost. La solution de travoprost a maintenu un contrôle de la PIO à long terme cliniquement pertinent chez tous les patients pendant près de 6 ans. L'incidence globale de décoloration de l'iris chez les patients traités par la solution de travoprost était de 11,9 %. Les effets indésirables de décoloration de l'iris étaient légers et n'ont pas interrompu la participation de patients à l'étude. L'observation d'une augmentation de la décoloration de l'iris n'a eu aucun effet sur l'incidence, la nature ou la sévérité des événements indésirables signalés au cours de l'étude. La réduction de la PIO était similaire, indépendamment de la progression de la décoloration de l'iris.

Lors d'une étude clinique de 3 mois, la solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium administrée 1 fois/jour, le soir, a montré une efficacité d'abaissement de la PIO qui est équivalente à celle de la solution de travoprost administrée 1 fois/jour. Les réductions moyennes maximums de la PIO avec la solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium (8,5 mm Hg) et la solution de travoprost (8,4 mm Hg) correspondent à des réductions de 31 % environ dans chaque groupe. Toutes les réductions moyennes étaient cliniquement pertinentes et statistiquement significatives ($p < 0,0001$).

INDICATIONS ET UTILISATIONS

pms-TRAVOPROST Z est indiqué pour l'abaissement de la pression intra-oculaire chez les patients adultes présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de pms-TRAVOPROST Z n'ont pas été établies chez les patients en pédiatrie et son utilisation est déconseillée chez ces patients.

CONTRE-INDICATIONS

pms-TRAVOPROST Z est contre-indiqué chez :

- Les patients hypersensibles au travoprost ou à tout ingrédient de la formulation ou à tous composants du contenant. Pour une liste complète, voir INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES – Composition et DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES.

pms-TRAVOPROST Z peut interférer avec le maintien de la grossesse et ne devrait pas être utilisé par les femmes enceintes ou cherchant à concevoir.

¹ Formulation sans chlorure de benzalkonium.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Renseignements généraux

pms-TRAVOPROST Z est une formulation sans chlorure de benzalkonium. La solution de travoprost a été étudiée en adjuvant au timolol (maléate de timolol) lors d'études cliniques de phase III. Aucune autre étude du travoprost en adjuvant n'a été menée.

Si des signes et des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, en particulier une conjonctivite et des réactions des paupières, aviser les patients qu'ils doivent consulter immédiatement leur médecin.

Conduite d'un véhicule ou utilisation d'une machine : Une vision floue ou d'autres troubles temporaires de la vision peuvent réduire la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. Si sa vision devient floue après l'application de la solution de travoprost, le patient doit attendre que sa vision soit redevenue normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Effets hépatiques/rénales

La solution de travoprost a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à sévère (stade A à C de la classification Child-Pugh) ou une insuffisance rénale légère à sévère (clairance de la créatinine allant de 14 mL/min/1,73 m² à 77 mL/min/1,73 m²). On n'a observé chez ces patients présentant une insuffisance (légère, modérée ou sévère) de la fonction hépatique ou de la fonction rénale aucun changement pertinent, ni dans l'hématologie, ni dans la chimie du sang, ni dans les données d'analyse d'urine, ni dans la concentration plasmatique en acides libres. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale.

Ophtalmologie

On ne dispose d'aucune expérience d'utilisation de pms-TRAVOPROST Z dans des cas d'affection oculaire inflammatoire, de glaucome néovasculaire ou de glaucome à angle fermé. pms-TRAVOPROST Z devrait être utilisé avec prudence chez les patients présentant une inflammation intra-oculaire active (iritis/uvéïte).

Les porteurs de lentilles cornéennes doivent enlever leurs lentilles avant d'instiller pms-TRAVOPROST Z. Ils peuvent les remettre 15 minutes après l'instillation de pms-TRAVOPROST Z.

Œdème maculaire : On a signalé des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire cystoïde, durant un traitement par des analogues de la prostaglandine F_{2α}. Ces cas ont été observés surtout chez des patients aphakes, chez des patients pseudophakes dont la capsule postérieure était déchirée ou chez des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. pms-TRAVOPROST Z devrait être utilisé avec prudence chez ces patients.

Bouteilles multidose : On a signalé des cas de kératite bactérienne associés à l'utilisation de bouteilles multidoses de produits ophtalmiques topiques. Ces cas étaient dus à une contamination

par inadvertance des bouteilles par le patient qui, dans la plupart des cas, présentait une maladie concomitante de la cornée ou une perturbation de la surface épithéliale.

Il faut indiquer aux patients qu'ils doivent veiller à ce que l'extrémité du compte-gouttes ne touche ni l'œil ni aucune des structures avoisinantes, pour éviter de la contaminer par des bactéries communes connues pour causer des infections oculaires. L'instillation dans l'œil d'une solution contaminée peut se traduire par de graves lésions oculaires avec perte de vision.

Avertir également les patients qu'en cas de trouble oculaire intercurrent (par exemple, un traumatisme ou une infection) ou d'opération oculaire, ils doivent immédiatement demander à leur médecin s'ils peuvent continuer d'utiliser la bouteille multidose.

Effets oculaires : La solution ophtalmique de travoprost sans chlorure de benzalkonium peut entraîner un changement graduel de la couleur de l'œil. Ce changement est dû à une augmentation de la quantité de pigment brun au niveau de l'iris par un accroissement du nombre des mélanosomes (granules pigmentaires) dans les mélanocytes. On ignore actuellement les effets à long terme d'une lésion potentielle des mélanocytes et/ou d'un dépôt de granules pigmentaires dans d'autres régions de l'œil. En général, la pigmentation brune s'étend de manière concentrique de la pupille de l'œil affecté vers la périphérie, mais le brunissement peut intéresser tout l'iris ou certaines parties seulement. Le changement de la couleur de l'iris est lent et peut être indécélable pendant des mois ou des années. Lors des études cliniques, la pigmentation de l'iris pouvait être décelée au bout de 3 mois. Ce changement de la couleur de l'œil est observé surtout chez des patients dont l'iris est de couleur mixte, c'est-à-dire, bleu-brun, gris-brun, jaune-brun et vert-brun. Toutefois, on l'a aussi observé chez des patients ayant les yeux bruns. Ce changement peut être permanent. Il convient d'informer les patients de la possibilité de changement de la couleur de l'iris. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur le traitement par la solution de travoprost au-delà de cinq ans.²

On a aussi signalé un assombrissement de la peau périorbitaire et/ou des paupières, associé à l'utilisation de la solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium.

On a observé des changements de la peau périorbitaire et des paupières, y compris un assombrissement du sillon palpébral, avec des analogues de prostaglandine.

La solution ophtalmique de tarvoprost sans chlorure de benzalkonium peut affecter graduellement les cils de l'œil traité, en particulier une augmentation de leur longueur, de leur épaisseur, de leur pigmentation et/ou de leur nombre. Lors d'études cliniques de longue durée, des photographies des cils prises périodiquement ont révélé une incidence globale de changements affectant les cils de 61 %. L'incidence globale de plaintes de patients concernant ces changements était de 0,8 %. Les changements affectant les cils peuvent être remarqués dès un mois et demi après le début du traitement. On ignore quels peuvent être le mécanisme sous-jacent et les conséquences à long terme de ces changements.

² Formulation sans chlorure de benzalkonium.

Les patients dont un seul œil est traité peuvent noter une augmentation de la pigmentation brune de l'iris, de la peau périorbitaire, des paupières et/ou des cils de cet œil. Ils peuvent noter aussi une différence dans la longueur, l'épaisseur ou le nombre des cils entre les deux yeux. Il se peut que ces changements affectant la pigmentation et la croissance des cils soient permanents.

Populations particulières

Femmes enceintes et femmes en âge de procréer :

On n'a mené aucune étude adéquate et bien contrôlée sur des femmes enceintes. Comme tous les agonistes des récepteurs FP, le travoprost peut interférer avec le maintien de la grossesse et ne devrait pas être utilisé par les femmes enceintes ou cherchant de concevoir.

Le travoprost s'est montré tératogène chez le rat. Administré par voie intraveineuse à des rates gestantes durant les jours 6 à 17 à la dose de 10 mcg/kg/jour, le travoprost a induit une légère augmentation de l'incidence de malformations squelettiques telles la fusion de sternèbres, la tête bombée et l'hydrocéphalie. Aucun effet n'a été observé à 3 mcg/kg/jour (75 fois la dose maximum de 0,04 mcg/kg/jour recommandée chez l'humain). Le niveau sans effet sur les fœtus (absence de malformation externe, viscérale ou squelettique) a été atteint à la dose sous-cutanée de 1,0 mcg/kg/jour administrée à des souris gestantes durant les jours 6 à 16 de la gestation; toutefois, on a noté des pertes post-nidation accrues à cette dose, mais pas à la dose de 0,3 mcg/kg/jour.

Les prostaglandines étant biologiquement actives et pouvant être absorbées par la peau, les femmes enceintes ou tentant de concevoir devraient prendre les précautions appropriées pour éviter l'exposition directe au contenu de la bouteille. En cas de contact accidentel avec le contenu de la bouteille, il convient de nettoyer immédiatement et complètement la zone de peau exposée, avec de l'eau tiède et du savon.

Femmes qui allaitent

Une étude chez le rat a montré que le travoprost radiomarqué et/ou ses métabolites étaient excrétés dans le lait des femelles. On ignore si ce médicament ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Bon nombre de médicaments le sont et, par conséquent, il convient d'être prudent si pms-TRAVOPROST Z est prescrit à une femme qui allaite.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ce produit ne sont pas établies chez les enfants et les adolescents.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables durant les études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, de sorte que les taux de réactions indésirables observés durant ces études ne correspondent pas nécessairement aux taux observés dans la réalité et ne devraient pas être comparés aux taux de réactions indésirables observés durant des études cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les réactions indésirables provenant des études cliniques permettent

d'identifier les événements indésirables qui sont liés au médicament et d'obtenir des taux approximatifs.

pms-TRAVOPROST est une formulation sans chlorure de benzalkonium. L'hyperémie oculaire a été signalée chez 40 % de tous les patients utilisant la solution ophtalmique de travoprost ainsi que la solution ophtalmique de travoprost sans chlorure de benzalkonium. Dans 80 à 90 % des cas environ, l'hyperémie oculaire était légère et s'est atténuée sans traitement avec le temps. Jusqu'à 3 % des patients ont arrêté le traitement à cause d'une hyperémie conjonctivale. Le tableau 1 résume les réactions indésirables signalées avec la solution de travoprost.

Lors des études cliniques, on a signalé de très rares cas de nævus de la choroïde, de décollement de la rétine, d'hémorragie rétinienne, de pigmentation rétinienne et de décollement du vitré.

Tableau 1 : Fréquence et incidence globales des événements adverses (reliés ou non) se produisant avec une incidence $\geq 1,0$ %

	Travoprost 0,004 % N = 656		Travoprost 0,004 % + Timolol 0,5 % N = 145	
	N	%	N	%
Événements oculaires				
Hyperémie de l'œil	259	39,5	52	35,9
Sensation désagréable	35	5,3	7	4,8
Démangeaisons	48	7,3	5	3,4
Baisse de l'acuité visuelle	29	4,4	6	4,1
Décoloration de l'iris ³	15	2,3	0	
Sécheresse oculaire	20	3,0	8	5,5
Sensation de corps étranger	24	3,7	4	2,8
Douleur oculaire	33	5,0	6	4,1
Kératite	17	2,6	3	2,1
Vision brouillée	13	2,0	3	2,1
Cataracte (sans autre indication)	13	2,0	1	0,7
Blépharite	11	1,7	2	1,4
Leucocytes	7	1,1	6	4,1
Hémorragie sous conjonctivale	7	1,1	0	
Conjonctivite	10	1,5	2	1,4
Libération de protéines	7	1,1	2	1,4
Photophobie	8	1,2	4	2,8
Larmolement	7	1,1	3	2,1
Affection des paupières	1 ⁴	0,2	3 ⁵	2,1
Fatigue oculaire	2	0,3	2	1,4
Sensation de collage	1	0,2	2	1,4
Événements non oculaires				
Corps dans son ensemble				
Intervention chirurgicale/médicale	31	4,7	4	2,8
Infection	24	3,7	3	2,1
Maux de tête	20	3,0	2	1,4
Douleur	14	2,1	0	
Lésion accidentelle	17	2,6	1	0,7
Syndrome de rhume	10	1,5	3	2,1
Syndrome grippal	17	2,6	2	1,4
Allergie	3	0,5	2	1,4
Système cardio-vasculaire				
Hypertension	27	4,1	2	1,4
Tube digestif				
Trouble gastro-intestinal	10	1,5	1	0,7
Événements métaboliques et nutritifs				
Hypercholestérolémie	11	1,7	0	
Système nerveux				
Dépression	9	1,4	2	1,4
Système respiratoire				
Sinusite	11	1,7	3	2,1
Bronchite	7	1,1	1	0,7
Rhinite	7	1,1	1	0,7
Système génito-urinaire				
Infection urinaire	7	1,1	3	2,1
Trouble de la prostate	6	0,9	2	1,4

³ Augmentation de la pigmentation brune de l'iris

⁴ Pigment sur les paupières (1)

⁵ Vaisseau important (1), point douloureux (1), lésion palpébrale (1)

Un profil d'innocuité similaire a été observé lors d'une étude clinique d'une durée de 3 mois, comparant le traitement par la solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium (399

patients, 1 fois/jour, le soir) au traitement par la solution de travoprost (400 patients, 1 fois/jour, le soir).⁶

Réactions indésirables au médicament après la commercialisation

Les réactions graves et inattendues suivantes, signalées lors de l'utilisation post-commercialisation de la solution de travoprost en pratique clinique et dans la littérature médicale, sont incluses du fait de la fréquence des cas signalés, d'une relation de cause à effet possible avec la solution de travoprost ou d'une combinaison des deux :

Troubles oculaires : œdème cornéen, œdème maculaire;

Troubles cardiaques : bradycardie, tachycardie;

Troubles généraux et affections au point d'administration : malaise thoracique;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, dyspnée.

Autres réactions indésirables signalées lors d'études cliniques ultérieures avec la solution de travoprost et la solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium⁷ :

Troubles cardiaques : diminution de la fréquence cardiaque, palpitations;

Troubles oculaires : inflammation de la chambre antérieure, pigmentation de la chambre antérieure, asthénopie, oedème de la conjonctive, follicules conjonctivaux, érosion cornéenne, eczéma des paupières, érythème des paupières, allergie, écoulement ou inflammation oculaires, décoloration des cils, épaississement des cils, irritation des paupières, encroûtement des paupières, prurit des paupières, croissance des cils, hypoesthésie oculaire, iridocyclite, oedème périorbitaire, kératite ponctuée;

Troubles gastro-intestinaux : constipation, sécheresse de la bouche;

Troubles généraux et aux sites d'administration : asthénie;

Troubles du système nerveux : étourdissements, dysgueusie;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, inconfort nasal, sécheresse nasale, douleur oropharyngienne;

Troubles de la peau et des tissus cutanés : changement de la couleur des cheveux, hypertrichose, madarose, éruption cutanée, décoloration de la peau, hyperpigmentation de la peau.

Réactions indésirables identifiées lors de la surveillance post-commercialisation :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : tinnitus;

Troubles oculaires : yeux enfoncés;

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, diarrhée, nausées;

Investigations : augmentation de l'antigène prostatique spécifique;

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, douleur musculo-squelettique;

Troubles psychiatriques : anxiété;

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, incontinence d'urine;

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème, prurit;

Troubles vasculaires : hypotension.

⁶ Formulation sans chlorure de benzalkonium.

⁷ Formulation sans chlorure de benzalkonium.

On a publié quelques rapports de 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été faite avec le travoprost. Aucune interaction du travoprost avec les médicaments, les aliments, les herbes médicinales, les examens de laboratoire et le style de vie n'a été établie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Une étude à dose intraveineuse unique menée chez le rat avait pour but de déterminer le risque de toxicité aiguë maximum. La dose utilisée représentait 250 000 fois l'exposition clinique quotidienne proposée et plus de 5 000 fois l'exposition possible due au contenu d'une seule bouteille. On n'a noté aucun signe de pharmacotoxicité du traitement chez les animaux recevant le travoprost.

En cas de surdosage par pms-TRAVOPROST Z, le traitement devrait être symptomatique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie recommandée est une goutte dans l'œil ou les yeux affectés 1 fois/jour. On obtient l'effet optimal en administration le soir. La fréquence d'administration de pms-TRAVOPROST Z ne doit pas dépasser 1 fois/jour, car on a démontré qu'une fréquence plus élevée risquait de diminuer l'effet réducteur de la pression intra-oculaire.

La réduction de la pression intra-oculaire commence environ 2 heures après l'instillation et atteint le maximum après 12 heures.

On peut associer pms-TRAVOPROST Z à des bêtabloquants ophtalmiques topiques pour abaisser la pression intra-oculaire. Si on utilise plus d'un produit ophtalmique topique dans ce but, il convient de laisser s'écouler au moins cinq (5) minutes entre instillations successives de deux produits.

Pour éviter toute contamination, il convient d'avertir les patients qu'ils doivent éviter de toucher les yeux ou les surfaces avoisinantes avec l'extrémité du compte-gouttes. L'utilisation d'une solution contaminée peut provoquer des lésions oculaires graves avec perte de vision.

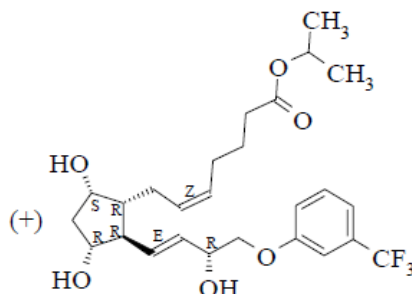
INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

Substance pharmaceutique :

Nom propre : travoprost

Nom chimique : Isopropyl-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(1E,3R)-3-hydroxy-4-[(α,α,α -trifluoro-m-tolyl)oxy]-1-butényl] cyclopentyl]-5-hepténoate

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₆H₃₅F₃O₆

Masse moléculaire: 500.6 g/mol

Description: Le travoprost est un liquide huileux et visqueux

Solubility: Très soluble dans l'acétone et le méthanol. Presque pas soluble dans l'eau.

Composition:

pms-TRAVOPROST Z est une solution aqueuse stérile, tamponnée, de travoprost, de pH voisin de 5,7, avec une osmolalité approximative de 290 mOsmol/kg.

Chaque mL de pms-TRAVOPROST Z contient :

Ingédient médicamenteux : 40 mcg de travoprost.

Ingédients non-médicinaux : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, eau purifiée, système de conservation (acide borique, propylène glycol, sorbitol, chlorure de zinc) et hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (ajustement du pH). Conservation dans la bouteille par un système tamponné ionique.

Stabilité et recommandation d'entreposage : conserver entre 2 °C et 30 °C. Protéger de la lumière. Jetez 28 jours après l'ouverture. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

pms-TRAVOPROST Z est une solution aqueuse stérile, tamponnée, avec agent de conservation, fournie dans la bouteille compte-gouttes, contenant 2,5 mL ou 5 mL.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr **pms-TRAVOPROST Z**
Solution ophtalmique de travoprost, USP
0,004 %, p/v

Médicament pour le traitement de la pression intra-oculaire élevée

Informations pour le patient : pms-TRAVOPROST Z (travoprost).

Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à utiliser le médicament.

Conservez soigneusement ce dépliant. Vous pourriez avoir besoin de le relire. Si, après l'avoir lu, vous avez encore des questions, posez-les à votre médecin ou au pharmacien.

La substance active est le travoprost, à la concentration de 0,040 mg/mL.

Autres ingrédients : Agent de conservation : système de conservation (acide borique, propylèneglycol, sorbitol, chlorure de zinc), huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 et eau purifiée. Une très petite quantité d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium est ajoutée pour maintenir le pH à la valeur appropriée.

1. PROPRIÉTÉS DE pms-TRAVOPROST Z

pms-TRAVOPROST Z est utilisé pour traiter une pression intra-oculaire élevée. Une telle pression peut mener à une maladie appelée **glaucome**.

Pression intra-oculaire élevée. Chaque œil est rempli d'un liquide aqueux transparent ayant un rôle nourricier pour l'intérieur du globe oculaire. Ce liquide est constamment renouvelé. Si la production de liquide est plus rapide que l'évacuation, la pression à l'intérieur de l'œil augmente. Une pression trop élevée peut détériorer la vue.

pms-TRAVOPROST Z fait partie d'un groupe de médicaments contre le glaucome qui contiennent des analogues de prostaglandine. Il agit en accélérant l'évacuation du liquide intra-oculaire, ce qui a pour effet d'abaisser la pression dans l'œil. On peut l'utiliser seul ou avec d'autres médicaments antiglaucome en gouttes, qui abaissent aussi la pression intra-oculaire.

pms-TRAVOPROST Z est un liquide (solution incolore à jaune pâle) présenté en bouteilles de plastique de 2,5 mL et 5 mL avec bouchon vissable.

2. AVANT D'UTILISER pms-TRAVOPROST Z

N'utilisez pas pms-TRAVOPROST Z :

- **si vous êtes allergique** (*hypersensible*) au travoprost, aux analogues de prostaglandine ou à l'un des ingrédients de pms-TRAVOPROST Z (voir Autres ingrédients).
- si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être.

Avant d'utiliser pms-TRAVOPROST Z, consultez votre médecin ou le pharmacien si :

- vous allez avoir une opération oculaire.
- vous avez une infection oculaire.
- vous allaitez ou prévoyez de le faire. pms-TRAVOPROST Z peut passer dans le lait maternel.

pms-TRAVOPROST Z ne doit pas être utilisé par des personnes de moins de 18 ans.

ARRÊTEZ de prendre pms-TRAVOPROST Z et consultez immédiatement votre médecin si :

- vous avez une infection oculaire.
- un œil ou les deux yeux sont irrités.
- vous souffrez de lésions oculaires.

Soyez particulièrement prudent en utilisant pms-TRAVOPROST Z :

- si vous portez des lentilles cornéennes souples. N'instillez pas pms-TRAVOPROST Z alors que vous portez vos lentilles cornéennes. Enlevez vos lentilles avant d'instiller pms-TRAVOPROST Z et attendez 15 minutes après l'instillation avant de les remettre.
- si votre peau entre en contact avec pms-TRAVOPROST Z, lavez-la immédiatement. Cela est particulièrement important dans le cas des femmes enceintes.

Effets oculaires

- pms-TRAVOPROST Z peut accentuer la couleur de vos cils et en accroître la longueur, l'épaisseur et/ou le nombre.
- pms-TRAVOPROST Z peut changer la couleur de vos yeux. Elle peut accentuer la composante brune de l'iris (partie colorée de l'œil).
- Si vous utilisez pms-TRAVOPROST Z dans un œil seulement, les changements possibles de la couleur de l'iris, de la peau autour de l'œil ou des cils peuvent apparaître dans l'œil traité uniquement.
- Ces changements de pigmentation et de croissance des cils peuvent être permanents.

Conduite d'un véhicule ou utilisation d'une machine

Il se peut que votre vision soit brouillée pendant un court moment après l'instillation de pms-TRAVOPROST Z. Ne conduisez pas de véhicule ni n'utilisez de machine tant que votre vision ne s'est pas éclaircie.

Interactions médicamenteuses

Veillez signaler à votre médecin ou au pharmacien tout autre médicament que vous prenez (ou que vous avez pris récemment). N'oubliez pas de mentionner aussi les médicaments achetés sans ordonnance.

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été faite avec pms-TRAVOPROST Z.

3. MODE D'EMPLOI DE pms-TRAVOPROST Z

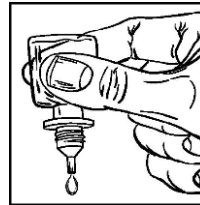
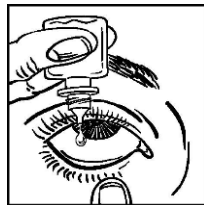
Ce médicament vous a été prescrit personnellement. Vous ne devez en donner à personne d'autre, car en donner à une autre personne pourrait être dangereux pour elle, même si elle a la même maladie que vous.

Dose adulte habituelle :

1 goutte dans l'œil affecté ou dans les deux yeux, une fois par jour. Le soir est le meilleur temps pour instiller pms-TRAVOPROST Z.

N'instillez pms-TRAVOPROST Z dans les deux yeux que si votre médecin vous le dit. Utilisez le médicament aussi longtemps que le médecin vous le prescrit.

Utilisez pms-TRAVOPROST Z uniquement dans les yeux.



Mode d'emploi :

- Sortez la bouteille de pms-TRAVOPROST Z et placez-vous devant un miroir (au besoin).
- Lavez-vous les mains.
- Dévissez le bouchon.
- Saisissez la bouteille entre le pouce et d'autres doigts, compte-gouttes vers le bas.
- Penchez la tête en arrière. Abaissez la paupière avec un doigt (propre), de manière à former une pochette entre paupière et œil. C'est là que doit tomber la goutte (image 1).
- Approchez le compte-gouttes de l'œil. Utilisez le miroir au besoin.
- Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche ni l'œil, ni la paupière, ni aucune autre surface, pour éviter toute contamination du compte-gouttes par des germes.
- Pressez doucement la bouteille pour faire tomber une seule goutte de pms-TRAVOPROST Z (image 2).
- Si vous devez traiter les deux yeux, procédez de la même manière pour l'autre œil.
- Rebouchez hermétiquement la bouteille après l'utilisation.

Si la goutte tombe à côté de l'œil, essuyez-la avec un mouchoir en papier et recommencez.

Si vous utilisez d'autres gouttes oculaires, attendez au moins 5 minutes entre l'utilisation de pms-TRAVOPROST Z et l'instillation des autres gouttes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié d'instiller pms-TRAVOPROST Z, prenez la dose suivante au moment habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser l'oubli.

Surdosage :

En cas de surdosage du médicament, en particulier d'ingestion orale accidentelle, contactez votre médecin, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptômes.

Si vous vous administrez trop de gouttes par inadvertance, reprenez l'administration régulière une fois par jour le lendemain. Si cela vous préoccupe, parlez-en à votre médecin ou au pharmacien.

4. EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

pms-TRAVOPROST Z peut avoir des effets secondaires chez certains utilisateurs. Ces effets sont parfois désagréables, mais la plupart disparaissent rapidement.

Vous pouvez habituellement continuer d'utiliser les gouttes, à moins que les effets secondaires ne soient graves. Si des effets secondaires vous inquiètent, parlez-en avec votre médecin ou avec le pharmacien.

Effets secondaires communs

Les effets suivants peuvent affecter 1 personne sur 3 environ.

Rougeur oculaire. Dans environ 80 à 90 % des cas de rougeur signalés lors des études cliniques, la rougeur était légère et a disparu d'elle-même.

Les effets suivants peuvent affecter 5 personnes sur 100 environ.

Effets oculaires : sensation de brûlure ou de piquûre à l'instillation, démangeaisons, changement de couleur de l'iris, yeux secs, sensation de corps étrangers, inflammation de l'œil ou de la paupière, douleur dans l'œil, vision brouillée, diminution de la vision, sensibilité à la lumière.

Effets corporels : maux de tête.

Autres effets secondaires

Les autres effets secondaires comprennent :

Effets oculaires : diminution de la vision, opacification de l'œil, gonflement autour de l'œil, écoulement oculaire, démangeaisons des paupières, encroûtement des paupières, larmolement accru, rougeur des paupières, croissance des cils, gonflement de l'œil, diminution de la sensation oculaire, yeux fatigués, allergie oculaire, irritation des paupières, décoloration des cils, perte de cils, yeux enfoncés

Effets corporels : allergie, assombrissement de la peau, étourdissements, mauvais goût dans la bouche, diminution de la fréquence cardiaque, battements cardiaques irréguliers, hypertension artérielle, asthme, essoufflement, toux, irritation de la gorge, gêne nasale, sécheresse nasale, sécheresse de la bouche, constipation, décoloration de la peau, croissance excessive des cheveux, changements de la couleur des cheveux, éruption cutanée, faiblesse corporelle, dépression, anxiété, tintement dans les oreilles, douleur thoracique, baisse de la pression artérielle, douleur abdominale, nausées, rougeur cutanée, démangeaisons, douleur articulaire, diarrhée, mictions douloureuses ou involontaires

Si vous notez un effet secondaire non mentionné ici, informez votre médecin ou le pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Il y a 3 façons de déclarer :

- En ligne sur le site de MedEffet (www.santecanada.gc.ca/medeffet);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration d'effet secondaire du consommateur et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site de MedEffet (www.santecanada.gc.ca/medeffet).

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

5. ENTREPOSAGE DE pms-TRAVOPROST Z

Rangez le médicament dans un endroit sûr, hors de la vue ou de l'atteinte des enfants.

Entreposez le produit entre 2 °C et 30 °C. Protéger de la lumière. Jetez 28 jours après l'ouverture. La réfrigération n'est pas nécessaire.

N'utilisez pas les gouttes après la date de péremption indiquée («Exp.») sur la bouteille et sur la boîte.

Si vous avez d'autres questions concernant vos médicaments, posez-les à un médecin ou à un pharmacien.

6. POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir le présent document et la monographie de produit complète, préparée pour les professionnels de la santé, en contactant Pharmascience inc. au: 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par

Pharmascience inc.

Montréal Canada

H4P 2T4

www.pharmascience.com

PHARMACOLOGIE

Le travoprost est un analogue de la prostaglandine F_{2α}. C'est l'isomère (+) de l'ester isopropylique du fluprosténol et le précurseur de la forme d'acide libre du composé actif.

Études *in vitro*

Liaison aux récepteurs :

On a comparé l'affinité de liaison aux récepteurs des formes acides du travoprost et du latanoprost. Les deux analogues acides de prostaglandines ont une grande affinité de liaison au récepteur FP (membranes de corps jaune de bovin). L'interaction avec les récepteurs semblait limitée à un seul site de liaison. On a noté une faible affinité pour les autres récepteurs des prostaglandines. Sous sa forme d'acide libre, le travoprost est 60 fois moins sélectif pour les autres récepteurs. Son activité et sa sélectivité pour le récepteur FP sont supérieures à celles du latanoprost.

	Données d'affinité pour les récepteurs des formes acide libre du travoprost et du latanoprost (K _i , nM)					
	Récepteurs DP	Récepteurs EP3	Récepteurs EP4	Récepteurs FP	Récepteurs IP	Récepteurs TP
Travoprost, acide libre	46 000	3 500	12 000	52	90 000	120 000
Latanoprost, acide libre	26 000	7 900	9 000	92	> 90 000	61 000

Titrages fonctionnels des prostaglandines :

La forme d'acide libre du travoprost s'est montrée un agoniste puissant et totalement efficace pour stimuler le renouvellement de la phospho-inositide (PI) dans les cellules Swiss 3T3 exprimant un récepteur FP. Par contre, la forme d'acide du latanoprost a révélé une activité moindre et ne s'est montrée qu'un agoniste partiel dans ce système.

	Étude des seconds messagers : activité et efficacité		
	Renouvellement de la PI, récepteurs FP	Stimulation de la cyclase, récepteurs DP	Stimulation de la cyclase, récepteurs EP2
Travoprost, acide libre	4 nM (E _{max} = 100 %)	Inactive	Inactive
Latanoprost, acide libre	27 nM (E _{max} = 75%)	Inactive	Inactive

La forme acide du travoprost n'a montré aucune affinité pour un groupe de plus de 32 récepteurs non prostanoïdes, dont les récepteurs muscariniques, alpha et bêta-adrénergiques ainsi que des récepteurs de l'endothéline à concentration atteignant 10 mcM.

Pharmacologie animale

Chez le macaque de Buffon, le travoprost a réduit la PIO d'une manière reliée à la dose, avec un maximum de 30 % pour la dose de 0,3 mg. L'administration 1 fois/jour assure le maintien de la réduction de la PIO pendant 24 heures.

Réduction de la PIO après administration 2 fois/jour de travoprost (AL-6221) à des macaques de Buffon traités au laser.

Dose (mcg)	PIO de base (mmHg)	Nombre de doses/nombre d'heures après l'administration % ± ETM (mm Hg ± ETM)						
		1/2 ²	1/4	1/6	4/16	5/2	5/4	5/6
0,1 [P/ P]	36,8	1,8 ± 6,4 (1,7 ± 2,6)	7,7 ± 6,8 (3,9 ± 3,0)	9,3 ± 8,1 (4,8 ± 3,8)	16,9 ⁴ ± 4,3 (6,8 ± 1,9)	22,7 ⁴ ± 5,8 (9,3 ± 3,1)	21,8 ⁴ ± 6,8 (9,2 ± 3,5)	15,3 ± 7,6 (6,6 ± 3,6)
Véhicule	41,4	16,4 ± 8,3 (8,4 ± 5,1)	19,0 ± 8,4 (10,2 ± 2,6)	20,7 ± 7,7 (10,6 ± 3,0)	8,1 ± 1,9 (3,8 ± 6,1)	14,7 ± 9,8 (8,4 ± 3,3)	16,9 ± 8,7 (9,0 ± 3,4)	9,4 ± 9,0 (6,4 ± 3,0)
0,3 [T,N,]	41,6	19,0 ³ ± 4,1 (8,5 ± 1,9)	15,0 ³ ± 2,5 (6,6 ± 1,3)	18,5 ³ ± 3,0 (8,2 ± 1,5)	18,4 ³ ± 5,9 (8,4 ± 2,8)	31,2 ³ ± 3,7 (13,5 ± 2,1)	30,3 ³ ± 3,8 (13,2 ± 2,0)	26,6 ³ ± 3,6 (11,6 ± 1,9)
Véhicule	40,6	6,5 ± 4,7 (3,2 ± 2,5)	9,2 ± 5,7 (4,0 ± 3,7)	1,9 ± 4,5 (9,0 ± 3,8)	6,6 ⁴ ± 2,6 (2,6 ± 4,3)	13,3 ⁴ ± 4,8 (5,4 ± 4,0)	16,4 ± 4,3 (7,2 ± 2,0)	14,6 ± 7,2 (7,0 ± 1,6)
0,3 [P/ P]	36,8	19,5 ⁴ ± 3,7 (7,7 ± 2,1)	25,7 ⁴ ± 5,0 (10,8 ± 3,4)	22,1 ⁴ ± 5,9 (9,2 ± 3,4)	29,9 ⁴ ± 3,7 (11,9 ± 2,4)	28,6 ⁴ ± 5,2 (11,9 ± 3,2)	28,1 ⁴ ± 5,7 (11,9 ± 3,4)	20,7 ⁴ ± 5,3 (9,0 ± 3,1)
Véhicule	34,7	7,2 ± 4,8 (3,0 ± 4,3)	6,1 ± 7,0 (3,5 ± 2,9)	5,1 ± 8,1 (3,5 ± 2,4)	2,6 ± 5,6 (1,5 ± 4,5)	1,1 ± 6,0 (1,4 ± 3,9)	4,6 ± 7,5 (2,7 ± 3,7)	+6,8 ± 6,7 (+2,7 ± 4,2)

1 P/P = solution salée tamponnée au phosphate avec polysorbate 80; T.N. = Tears Naturelle

2 Administration 2 fois/jour, à 9 h et 17 h; nombre de doses/heure après l'administration

3 p<0.01

4 p<0.05

Lors d'une étude croisée, on a observé une augmentation significative du débit sanguin à la papille optique de 13,4 % (± 3,9 %) chez 15 lapins *Dutch-Beltd* après l'administration oculaire topique 1 fois/jour d'une solution de travoprost à 0,004 % pendant une semaine. Les paramètres de la circulation générale n'étaient pas affectés par le traitement médicamenteux.

Efficacité clinique

La solution ophtalmique de travoprost est une formulation sans chlorure de benzalkonium. La solution ophtalmique travoprost administrée 1 fois/jour à des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire, dont la pression intra-oculaire (PIO) moyenne de base était comprise entre 25 et 27 mm Hg, a produit des réductions significatives de la PIO lorsqu'il était utilisé soit seul ou soit en adjuvant avec timolol (solution ophtalmique de maléate de timolol) à 0,5 % 2 fois/jour.

La solution de travoprost administrée 1 fois/jour, le soir, a abaissé la PIO d'une quantité de 6,7 à 9,0 mm Hg. Des réductions de la PIO stables sur 24 heures ont été obtenues 2 semaines seulement après le début du traitement et maintenues pendant les 6 à 12 mois de la durée du traitement au cours de trois (3) études bien contrôlées. Les réductions de la PIO avec la solution de travoprost étaient supérieures à celles obtenues avec timolol (maléate de timolol) et égales ou supérieures à celles obtenues avec la solution latanoprost (solution ophtalmique de latanoprost) à 0,005 % administrée 1 fois/jour. L'administration de la solution de travoprost s'est accompagnée d'une stabilisation plus précoce de la réduction de la PIO et d'un meilleur contrôle global de la PIO sur 24 heures par rapport à la solution de latanoprost à 0,005 %. La solution de travoprost était significativement plus efficace (jusqu'à 1,4 mm Hg de plus) que latanoprost à 0,005 % pour abaisser la PIO chez les patients de race noire.

Une analyse des répondants (réduction de la PIO ≥ 30 % ou PIO moyenne ≤ 17 mm Hg), reposant sur les données des trois études de base, a démontré que la solution de travoprost s'accompagnait d'un taux de répondants significativement plus élevé (56 %) que la solution de latanoprost à 0,005 % (50 %); tous deux s'accompagnaient d'un taux significativement plus élevé que timolol (maléate de timolol) (40 %).

Analyses des répondants basées sur la réduction de PIO en % (≥ 30 %) ou sur la PIO moyenne (≤ 17 mm Hg)^a

Durée de l'étude	Groupe de traitement		
	TRAVOPROST 0,004%	TIMOLOL (TIMOLOL MALEATE) 0,5%	LATANOPROST 0,005%
Etude C-97-71 12 mois	54,7 ^{1,2}	39	49,6 ³
Etude C-97-72 6 mois	50,5 ¹	35,4	ne s'applique pas
Etude C-97-79 9 mois	63,3 ¹	47,1	ne s'applique pas

^a La réponse au traitement reposait sur une réduction de la PIO ≥ 30 % par rapport à la valeur de base correspondante durant la journée ou sur une PIO moyenne ≤ 17 mm Hg. Les données sont groupées (visite et heure du jour) et représentent le pourcentage de patients répondant au traitement tel que défini ci-dessus. Les résultats reposent sur les ensembles de données par protocole.

¹p < 0,0001 comparant le travoprost à 0,004 % à timolol (maléate de timolol).

²p $\leq 0,0163$ comparant le travoprost à 0,004 % à latanoprost.

³p $\leq 0,0106$ comparant Latanoprost à timolol (maléate de timolol).

Au cours d'une étude bien contrôlée de 6 mois, des patients (de PIO moyenne comprise entre 24 et 26 mm Hg avec timolol (maléate de timolol) 0,5 %) traités avec la solution de travoprost 1 fois/jour administrée en adjuvant à timolol (maléate de timolol) ont bénéficié d'une réduction supplémentaire de la PIO de 6 à 7 mm Hg.⁸

Lors d'une étude de pharmacologie clinique, on a administré aux patients une goutte de solution de travoprost ou de solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium dans chaque œil le soir à 20 h, pendant deux semaines. La solution de travoprost et la solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium ont produit des réductions de la PIO moyenne statistiquement significatives et cliniquement pertinentes par rapport à la base pendant une période pouvant atteindre 60 heures après la dose finale du médicament de l'étude. La réduction de la PIO moyenne, pour l'ensemble des 5 points de mesure après administration, était comprise entre 4,9 et 8,2 mm Hg pour la solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium et entre 5,2 et 8,6 mm Hg pour la solution de travoprost. En outre, on n'a identifié aucun problème d'innocuité dans la population des patients adultes et âgés ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

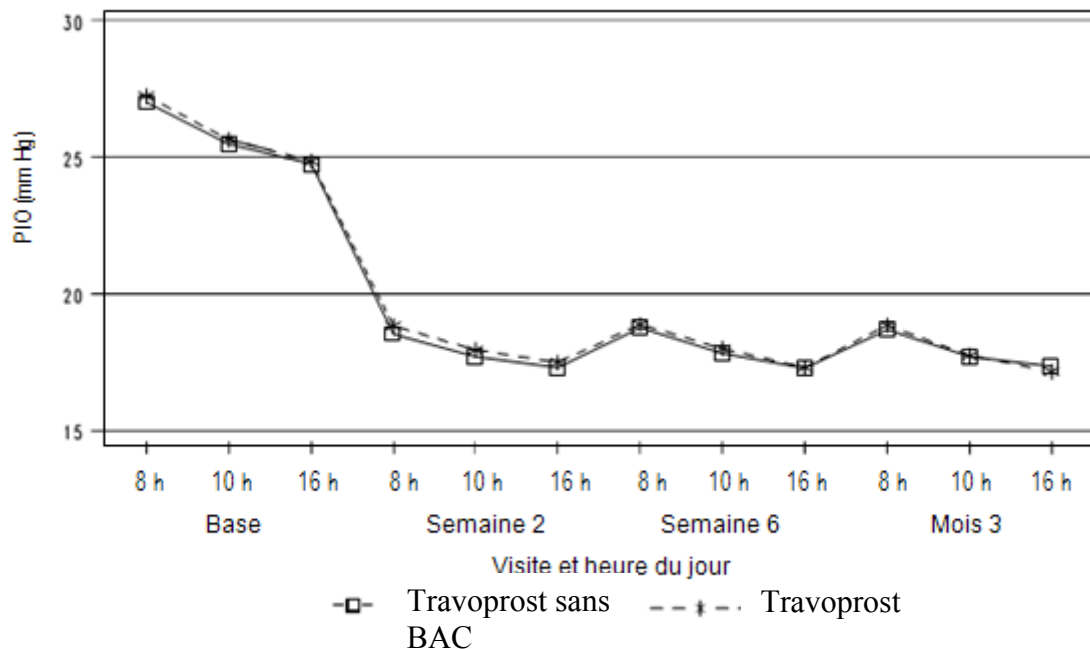
pms-TRAVOPROST Z, formulation sans chlorure de benzalkonium, donne aux patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire l'avantage potentiel supplémentaire de réduire l'exposition au chlorure de benzalkonium et donne à ceux qui ne tolèrent pas le chlorure de benzalkonium un traitement abaisseur de la PIO de remplacement.

⁸ Formulation sans chlorure de benzalkonium.

Au cours d'une étude clinique de 3 mois, la solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium administrée une 1 fois/jour, le soir, a obtenu une efficacité d'abaissement de la PIO statistiquement équivalente à celle de la solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium administrée 1 fois/jour. Les réductions de la PIO moyenne par rapport à la base pour la solution travoprost sans chlorure de benzalkonium et la solution de travoprost étaient cliniquement pertinentes et statistiquement significatives à tous les points de mesure. Les réductions de la PIO lors des analyses des sujets conformes au protocole et des analyses en intention de traiter étaient comprises entre 7,3 et 8,5 mm Hg pour la solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium et entre 7,4 et 8,4 mm Hg pour la solution de travoprost (figure 1). Les réductions maximums de la PIO moyenne pour la solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium (8,5 mm Hg) et pour la solution de travoprost (8,4 mm Hg) correspondaient à une réduction de la PIO de 31 % environ dans chaque groupe.

La solution travoprost sans chlorure de benzalkonium et la solution de travoprost fournissent chacune un contrôle similaire de la PIO, jusqu'à 54 % des patients du groupe travoprost sans chlorure de benzalkonium et 58 % des patients du groupe travoprost obtenant une réponse de la PIO cliniquement pertinente (PIO < 18 mm Hg). La réponse de la PIO au traitement était similaire dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative, à chaque visite de l'étude et à chaque temps de mesure ($p \geq 0,2198$ pour les deux analyses).

Figure 1 : PIO moyenne (mm Hg) pour la solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium et la solution de travoprost



Travoprost sans BAC = solution de travoprost sans chlorure de benzalkonium

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le travoprost a montré un ordre de toxicité aiguë faible. Il n'a produit de mortalité ni chez les rats ayant reçu du travoprost par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/kg (250 000 fois l'exposition clinique proposée), ni chez les souris ayant reçu jusqu'à 100 mg/kg/jour (2 500 000 fois l'exposition clinique proposée). On n'a observé aucun effet général notable.

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 produit aucun effet significatif, oculaire ou général.

Toxicité à l'administration sous-chronique ou chronique

L'administration oculaire topique d'une solution ophtalmique à 0.01 % de travoprost, 3 fois/jour pendant six mois à des lapins n'a produit aucun effet significatif, oculaire ou général. Chez certains singes recevant une solution ophtalmique à 0,0015 %, 0,004 % ou 0,012 % de travoprost 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 signe d'effet significatif, oculaire ou général.

Chez le rat, lors de l'administration intraveineuse sous-chronique de travoprost, on a constaté à toutes les doses employées (de 100 à 1 000 mcg/kg/jour) une hyperostose et une fibrose osseuse de très faibles à modérées. L'incidence et l'intensité de ces effets étaient reliées à la dose, montrant que le squelette était 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 aller jusqu'à 1 000 mcg/kg/jour.

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

Carcinogénèse

Des titrages biologiques de deux ans, durant lesquels on a injecté par la voie sous-cutanée à des rats et des souris des doses de travoprost pouvant atteindre 100 mcg/kg/jour (2 500 fois la dose clinique), n'ont révélé aucun signe d'effet carcinogène.

Mutagenèse

Divers tests ont montré l'absence d'activité mutagène du travoprost (tests de mutation des bactéries, test de mutation sur le lymphome de souris, test du micronoyau chez la souris, test d'aberration chromosomique chez le rat). Lors d'un autre test de mutation sur le lymphome de

souris, les concentrations de travoprost les plus fortes se sont montrées légèrement mutagènes, uniquement en présence d'enzymes d'activation.

Reproduction et tératologie

Chez le rat et la souris, le travoprost à dose sous-cutanée maximum de 10 mcg/kg/jour (250 fois la dose recommandée chez l'humain) n'a affecté ni l'index d'accouplement ni celui 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 mcg/kg/jour (75 fois le maximum recommandé chez l'humain).

Lors d'études tératologiques menées chez des femelles gestantes de rat et de souris, l'administration quotidienne, durant la période de genèse des principaux organes, de doses de seulement 1,0 mcg/kg/jour (souris) et 10 mcg/kg/jour (rat) (respectivement 25 et 250 fois la dose maximum recommandée chez l'humain) à des femelles gestantes a réduit la viabilité fœtale, la dose la plus basse sans effet étant 0,3 mcg/kg/jour (7,5 fois la dose maximum recommandée chez l'humain). Chez les femelles de rat recevant le travoprost par injection sous-cutanée, l'incidence des malformations squelettiques chez les fœtus a légèrement augmenté à 10 mcg/kg/jour (250 fois la dose maximum recommandée chez l'humain), mais pas à 3 mcg/kg/jour (75 fois la dose maximum recommandée chez l'humain). Aucune anomalie fœtale n'a été observée chez la souris à 1,0 mcg/kg/jour (25 fois la dose maximum recommandée chez l'humain).

Chez des femelles de rat gestantes auxquelles on administrait par la voie sous-cutanée une dose de travoprost pouvant aller jusqu'à 0,72 mcg/kg/jour, du jour 6 de la gestation au jour 20 de la lactation, on a noté une diminution reliée à la dose de la durée de gestation et une augmentation du nombre des mort-nés. On a noté aussi une diminution du poids corporel des petits survivants. Le développement des petits était affecté, comme en témoignait un retard dans l'apparition du réflexe de redressement statique, de l'ouverture des yeux et du décollement des pavillons d'oreille, ainsi qu'un retard de la séparation du prépuce et une diminution des paramètres d'activité motrice. Le niveau de non-observation des effets adverses était 0,1 mcg/kg/jour (2,5 fois la dose recommandée chez l'humain).

RÉFÉRENCES

1. Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jakobsen J-E, Nordmann JP, Trost E, Sullivan EK, The International Travoprost Study Group. Comparison of Topical Travoprost eye drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2001; 10: 414-422.
2. Gross R, Peace JH, Smith SE, Walters TR, DuBiner HB, Weiss MJ, Ochsner KI, Duration of IOP reduction with travoprost BAK-free solution. *J Glaucoma* 2008; 17(3): 217-222.
3. Lewis RA et al. Travoprost 0.004% With and Without Benzalkonium Chloride: A Comparison of Safety and Efficacy. *J Glaucoma* 2007; 16(1): 98-103.
4. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A, Mallick S, Dickerson J, Bergamini MVW, Robertson SM, Davis AA. The Travoprost Study Group. Travoprost compared with latanoprost and timolol in Patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(4): 472-484.
5. Orengo-Nania S, Landry T, von Tress M, Silver L, Weiner A, Davis AA, The Travoprost Study Group. Evaluation of Travoprost as adjunctive therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure while using timolol 0.5%. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 860-868.
6. Sharif NA, Davis TL, Williams GW. [³H]AL-5848 ([³H] 9□-(+)-Fluprostenol). Carboxylic acid of Travoprost (AL-6221), a novel FP prostaglandin to study the pharmacology and autoradiographic localization of the FP receptor. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 685-694.
7. Sorbera L, Castaner J (2000). Travoprost. *Drugs Future* 25 (1): 41-45.
8. Konstas AGP, Mikropoulos D, Kaltsos K, Jenkins JN, Stewart WC. 24-hour intraocular pressure control obtained with evening versus morning dosed travoprost in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2006; 113(3): 446-450.
9. Fellman RL, Sullivan EK, Ratliff M, Silver LH, Whitson JT, Turner FD, Weiner AL, Davis AA, The Travoprost Study Group. Comparison of Travoprost 0.0015% and 0.004% with Timolol 0.5% in Patients with Elevated Intraocular Pressure – A 6-month, Masked, Multicenter trial. *Ophthalmology* 2002; 109(5) 998–1008.
10. 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.
11. Pr^oTRAVATAN^{MD} Z Monographie de produit-Alcon Canada inc., Numéro de contrôle : 188469, Date de révision : 21 janvier 2016.