

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS

Pr **MYLAN-TRAVOPROST Z**

Solution ophtalmique de travoprost, USP

à 0,004% p/v

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

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision :
11 septembre 2018

Numéro de contrôle de soumission : 200354

*

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	3
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
ÉTUDES CLINIQUES.....	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	17
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III :RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	26

Pr **MYLAN-TRAVOPROST Z**

Solution ophtalmique de travoprost, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Tous le ngrédients non médicaux
Ophtalmique (topique)	Solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % p/v	huile de ricin hydrogénée de Polyoxyl 40, eau purifiée, acide borique, propylène glycol, sorbitol, chlorure de zinc, et hydroxyde de sodium et/ou acide hydrochlorique (pour ajuster le pH).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MYLAN-TRAVOPROST Z (solution ophtalmique de travoprost) 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 la solution ophtalmique de travoprost n'ont pas été établies chez les patients en pédiatrie et son utilisation est déconseillée chez ces patients.

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-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 la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION de la monographie de produit.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Renseignements généraux

MYLAN-TRAVOPROST Z est une formulation de solution ophtalmique sans chlorure de benzalkonium. La solution ophtalmique de travoprost à 0,004% (avec chlorure de benzalkonium) a été étudié en adjuvant à la solution ophtalmique 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 MYLAN-TRAVOPROST Z, 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 ophtalmique de travoprost (avec chlorure de benzalkonium) a été étudié 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)¹. 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 la solution ophtalmique de travoprost dans des cas d'affection oculaire inflammatoire, de glaucome néovasculaire ou de glaucome à angle fermé.

MYLAN-TRAVOPROST Z devrait être utilisé avec prudence chez les patients présentant une inflammation intra-oculaire active (iritis/uvéite).

Les porteurs de lentilles cornéennes doivent enlever leurs lentilles avant d'instiller MYLAN-TRAVOPROST Z. Ils peuvent les remettre 15 minutes après l'instillation de MYLAN-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. MYLAN-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: MYLAN-TRAVOPROST Z 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 solution ophtalmique de travoprost (avec chlorure de benzalkonium) au delà de cinq ans.

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

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

MYLAN-TRAVOPROST Z 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.

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 µg/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 µg/kg/jour (75 fois la dose maximum de 0,04 µg/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 µg/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 µg/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 la solution ophtalmique de travoprost 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 au médicament au cours des études cliniques

Les études cliniques étant menées dans des conditions très particulières, les taux de réactions indésirables au médicament qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés au cours des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables à un médicament obtenus lors des études cliniques sont utiles pour déterminer les événements indésirables liés au médicament et pour obtenir des taux approximatifs.

MYLAN-TRAVOPROST Z est une formulation sans chlorure de benzalkonium. L'hyperémie oculaire a été signalée chez 40 % de tous les patients utilisant solution ophtalmique de travoprost (avec chlorure de benzalkonium) et solution ophtalmique de travoprost. 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 ophtalmique de

travoprost (avec chlorure de benzalkonium).

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 $\geq 1,0$ %

	Solution ophtalmique de travoprost (avec chlorure de benzalkonium) 0,004 % N = 656		Solution ophtalmique de travoprost (avec chlorure de benzalkonium) 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 ¹	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 ²	0,2	3 ³	2,1
Fatigue oculaire	2	0,3	2	1,4
Sensation de collage	1	0,2	2	1,4
Événements non oculaires				
<u>Corps dans son ensemble</u>				
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
<u>Système cardio-vasculaire</u>				
Hypertension	27	4,1	2	1,4
<u>Tube digestif</u>				
Trouble gastro-intestinal	10	1,5	1	0,7
<u>Événements métaboliques et nutritifs</u>				
Hypercholestérolémie	11	1,7	0	
<u>Système nerveux</u>				
Dépression	9	1,4	2	1,4
<u>Système respiratoire</u>				
Sinusite	11	1,7	3	2,1
Bronchite	7	1,1	1	0,7
Rhinite	7	1,1	1	0,7
<u>Système génito-urinaire</u>				
Infection urinaire	7	1,1	3	2,1
Trouble de la prostate	6	0,9	2	1,4

¹ Augmentation de la pigmentation brune de l'iris

² Pigment sur les paupières (1)

³ 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 ophtalmique de travoprost (399 patients, 1 fois/jour, le soir) au traitement par la solution ophtalmique de travoprost (avec chlorure de benzalkonium) (400 patients, 1 fois/jour, le soir).

Réactions indésirables au médicament après la commercialisation

Les réactions graves et inattendues suivantes, signalées lors de l'utilisation post-commercialisation de la solution ophtalmique de travoprost (avec chlorure de benzalkonium) 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 ophtalmique de travoprost (avec chlorure de benzalkonium) 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 ophtalmique de travoprost (avec chlorure de benzalkonium) et avec la solution ophtalmique de travoprost :

Troubles cardiaques : diminution de la fréquence cardiaque, palpitations;

Troubles oculaires : inflammation de la chambre antérieure, pigmentation de la chambre antérieure, asthénopie, œdème de la conjonctive, follicules conjonctivaux, érosion cornéenne, eczéma des paupières, érythème des paupières, allergie, écoulement ou inflammation oculaires, décoloration des cils, épaissement des cils, irritation des paupières, encroûtement des paupières, prurit des paupières, croissance des cils, hypoesthésie oculaire, iridocyclite, œdème 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.

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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée

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 MYLAN-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.

Administration

On peut associer MYLAN-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.

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 MYLAN-TRAVOPROST Z, le traitement devrait être symptomatique.

Si on soupçonne un surdosage, y compris l'ingestion par voie orale, contactez le centre antipoison de la région immédiatement.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode 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

Utilisé dans l'œil par voie topique, MYLAN-TRAVOPROST Z 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.

Pharmacodynamie

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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver dans des contenants hermétiques. Conserver entre 2°C et 25°C.

Jeter les flacons ouverts six semaines après l'ouverture.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-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 MYLAN-TRAVOPROST Z contient :

Ingrédient médicamenteux: 40 µg de travoprost.

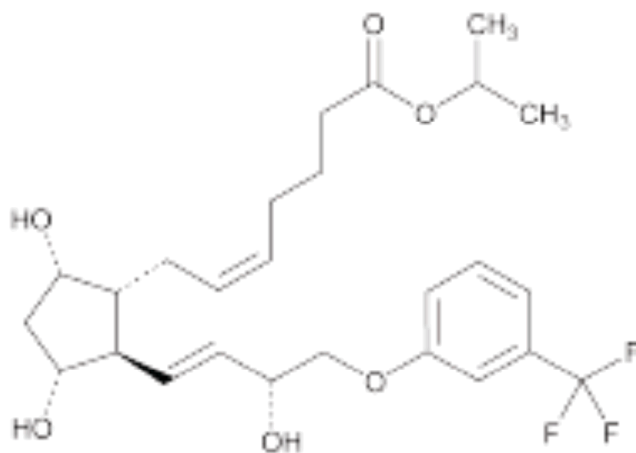
Ingrédients non-médicamentaux: huile de ricin hydrogénée de Polyoxyl 40, eau purifiée, acide borique, propylène glycol, sorbitol, chlorure de zinc, et hydroxyde de sodium et/ou acide hydrochlorique (pour ajuster le pH).

MYLAN-TRAVOPROST Z est une solution aqueuse (d'incolore à jaune pâle) présentée dans des 5 mL flacons plastique muni d'un bouchon (contenant soit 2,5 mL ou 5 mL).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom propre :	Travoprost
Nom chimique :	[1 <i>R</i> -[1 <i>α</i> (<i>Z</i>),2 <i>β</i> (1 <i>E</i> ,3 <i>R</i> *),3 <i>α</i> ,5 <i>α</i>]]-7-[3,5-dihydroxy-2-[3-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl) phénoxy]-1-butényl]cyclopentyl]- 5-acide hepténoïque, 1-méthyléthyl ester
Formule moléculaires :	C ₂₆ H ₃₅ F ₃ O ₆ ;
Masse moléculaire :	500,56 g/mol
Formule structurelle :	



Description :	Travoprost est une huile visqueuse dont la couleur peut varier de jaune pâle à un jaune plus soutenu.
Solubilité :	Très soluble dans l'acétonitrile, le toluène, le méthanol, et l'acétate éthylique. Pratiquement insoluble dans l'hexane et dans l'eau.

ÉTUDES CLINIQUES

MYLAN-TRAVOPROST Z 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 solution ophtalmique de travoprost (avec BAC). La solution ophtalmique de travoprost (avec BAC) 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 timolol 0,5 % 2 fois/jour) ont été traités avec solution ophtalmique de travoprost (avec BAC) administré 1 fois/jour en adjuvant à 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 (plage)	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 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 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 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 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 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 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 de base (mm Hg)			Changement de la PIO moyenne par rapport à la base (mm Hg)		
	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h
C-97-71						
solution ophtalmique de travoprost (avec BAC)	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						
solution ophtalmique de travoprost (avec BAC)	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						
solution ophtalmique de travoprost (avec BAC)/ 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						
solution ophtalmique de travoprost (avec BAC)	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						
solution ophtalmique de travoprost (avec BAC)	25,3	--	24,3	-6,9	--	-6,8
Latanoprost/ timolol	24,6	--	23,9	-6,4	--	-6,1

^a Les mesures de PIO de l'étude C-97-79 avaient lieu à 9 h, à 11 h et à 16 h.

^b Les mesures de PIO de l'étude C-01-74 avaient lieu à 9 h et à 17 h.

^c P < 0,05 pour les comparaisons entre groupes par rapport à solution ophtalmique de travoprost (avec BAC)

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 solution ophtalmique de travoprost (avec chlorure de benzalkonium) une fois par jour, le soir.

Globalement, 196 patients ont été inscrits dans l'étude clinique de prolongation de 5 ans, dont 67 ont été exposés à la solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium. La solution ophtalmique de travoprost sans chlorure de benzalkonium 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 ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium 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 ophtalmique de travoprost administré 1 fois/jour, le soir, a montré une efficacité d'abaissement de la PIO qui est équivalente à celle de la solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium administré 1 fois/jour. Les réductions moyennes maximums de la PIO avec la solution ophtalmique de travoprost (8,5 mm Hg) et la solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium solution (8,4 mm Hg) correspondent à des réductions de 31 % environ dans chaque groupe. Toutes les réductions moyennes étaient cliniquement pertinentes et statistiquement significatives ($p < 0,0001$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le travoprost est un analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$. 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 ₁	Stimulation de la cyclase,	Stimulation de la cyclase,
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 µM.

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 (µg)	PIO de base	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
[Véhicule ¹]	(mm Hg)							
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 phosphate avec polysorbate 80; T.N. = Tears Naturelle

² Administration 2 fois/jour, à 9 h et à 17 h; nombre de doses/nombre d'heures 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-Belted* 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

MYLAN-TRAVOPROST Z est une formulation de la solution ophtalmique de travoprost sans chlorure de benzalkonium. La solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium administré 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 la solution ophtalmique de timolol à 0,5 % de maléate de timolol 2 fois/jour.

La solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium administré 1 fois/jour, le soir, a abaissé la PIO d'une quantité de 6,7 à 9 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 ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium étaient supérieures à celles obtenues avec timolol et égales ou supérieures à celles obtenues avec solution ophtalmique de latanoprost à 0,005 % administré 1 fois/jour. L'administration de la solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium 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 ophtalmique de latanoprost. La solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium était significativement plus efficace (jusqu'à 1,4 mm Hg de plus) que la solution ophtalmique de latanoprost 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 ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium s'accompagnait d'un taux de répondants significativement plus élevé (56 %) que la solution ophtalmique de latanoprost (50 %); tous deux s'accompagnaient d'un taux significativement plus élevé que timolol (40 %).

	Groupe de traitement		
	Solution ophtalmique de travoprost (avec chlorure de benzalkonium)	Solution ophtalmique de timolol maléate à 0,5 %	Solution ophtalmique de latanoprost à 0,005 %
Étude C-97-71 12 mois	54,7 ^{1,2}	39	49,6 ³
Étude C-97-72 6 mois	50,5 ¹	35,4	Ne s'applique pas
Étude 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.

¹ $p < 0,0001$ comparant le travoprost à 0,004 % à solution ophtalmique de timolol maléate

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

³ $p \leq 0,0106$ comparant solution ophtalmique de latanoprost à solution ophtalmique de timolol maléate.

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

Lors d'une étude de pharmacologie clinique, on a administré aux patients une goutte de solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium ou solution ophtalmique de travoprost sans chlorure de benzalkonium dans chaque œil le soir à 20 h, pendant deux semaines. La solution ophtalmique de travoprost et la solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium ont produit des réductions de la PIO moyenne statistiquement significatives et cliniquement

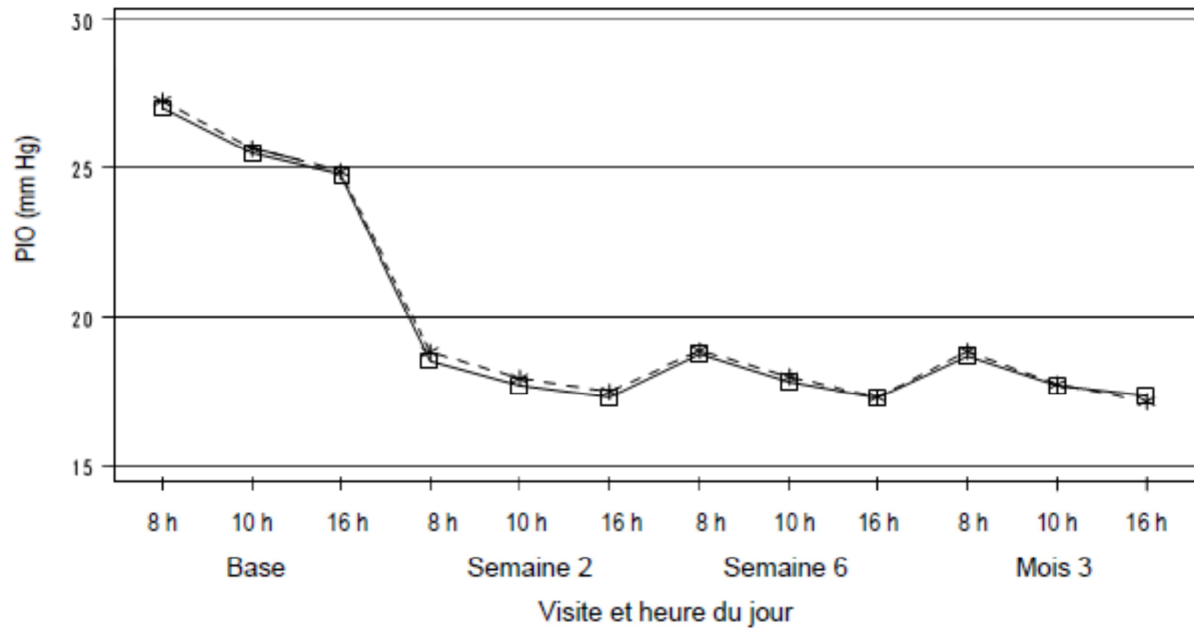
pertinentes par rapport à la base pendant une période pouvant atteindre 60 heures après la dose finale du médicament de l'étude. La réduction de la PIO moyenne, pour l'ensemble des 5 points de mesure après administration, était comprise entre 4,9 et 8,2 mm Hg pour la solution ophtalmique de travoprost et entre 5,2 et 8,6 mm Hg pour la solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium. 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.

MYLAN-TRAVOPROST Z, une formulation sans chlorure de benzalkonium de la solution ophtalmique de travoprost (avec 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.

Au cours d'une étude clinique de 3 mois, solution ophtalmique de travoprost administré une 1 fois/jour, le soir, a obtenu une efficacité d'abaissement de la PIO statistiquement équivalente à celle de solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium administré 1 fois/jour. Les réductions de la PIO moyenne par rapport à la base pour solution ophtalmique de travoprost et solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium 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 solution ophtalmique de travoprost et entre 7,4 et 8,4 mm Hg pour solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium (Figure 1). Les réductions maximums de la PIO moyenne pour solution ophtalmique de travoprost (8,5 mm Hg) et pour solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium (8,4 mm Hg) correspondaient à une réduction de la PIO de 31 % environ dans chaque groupe.

La solution ophtalmique de travoprost et la solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium fournissent chacune un contrôle similaire de la PIO, jusqu'à 54 % des patients du groupe solution ophtalmique de travoprost et 58 % des patients du groupe solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium 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 solution ophtalmique de travoprost et solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium



-□- travoprost-sans BAC -+-- travoprost avec BAC

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 µg/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 µg/kg/jour.

Chez le rat, l'administration générale chronique (par voie sous-cutanée) de doses de 30 et de 100 µg/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 µg/kg/jour (250 fois l'exposition clinique proposée), considéré comme le niveau sans effet.

Carcinogène

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 µg/kg/jour (2 500 fois la dose clinique), n'ont révélé aucun signe d'effet carcinogène.

Mutagène

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 µg/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 µg/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 µg/kg/jour (souris) et 10 µg/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 µg/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 µg/kg/jour (250 fois la dose maximum recommandée chez l'humain), mais pas à 3 µg/kg/jour (75 fois la dose maximum recommandée chez l'humain). Aucune anomalie fœtale n'a été observée chez la souris à 1,0 µg/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 µg/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 µg/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 ([³-(+)-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. PrTRAVATAN® Z (Solution ophtalmique de travoprost à 0,004% p/v) Monographie de Produit, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Numéro de contrôle de soumission : 201837. Date de révision: February 14, 2017.

PARTIE III :RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

À LIRE POUR UTILISER EFFICACEMENT LE MÉDICAMENT EN TOUTE SÉCURITÉ RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS

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

Lisez attentivement la notice avant de commencer à utiliser **MYLAN-TRAVOPROST Z** et à chaque renouvellement d'ordonnance. Cette notice est un résumé, qui ne contient pas tous les renseignements sur le médicament. Discutez de votre état médical et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il a de nouveaux renseignements au sujet de **MYLAN-TRAVOPROST Z**.

Raisons d'utiliser MYLAN-TRAVOPROST Z

MYLAN-TRAVOPROST Z est utilisé pour traiter une pression intra-oculaire élevée. Cette pression élevée peut causer une maladie appelée **glaucome**.

Effets de MYLAN-TRAVOPROST Z

Pression oculaire élevée. Le globe oculaire contient un liquide aqueux transparent qui irrigue l'intérieur de l'œil. Ce liquide est constamment drainé de l'œil et remplacé. Si l'œil se remplit plus vite qu'il ne se vide, la pression interne augmente. Si la pression devient trop élevée, elle peut altérer votre vue.

MYLAN-TRAVOPROST Z appartient à un groupe de médicaments antiglaucomateux qui contiennent des analogues de prostaglandine. Il agit en augmentant le drainage du liquide, ce qui abaisse la pression intra-oculaire. On peut l'utiliser seul ou avec d'autres antiglaucomateux en gouttes qui abaissent aussi la pression.

Ingrédients de MYLAN-TRAVOPROST Z

Ingrédients médicinaux : travoprost à 0,040 mg/mL

Ingrédients non médicinaux : huile de ricin hydrogénée de Polyoxyl 40, eau purifiée, acide borique, propylène glycol, sorbitol, chlorure de zinc, et hydroxyde de sodium et/ou acide hydrochlorique (pour ajuster le pH).

MYLAN-TRAVOPROST Z est offert sous les formes posologiques suivantes :

Liquide (solution incolore à jaune clair) fourni en bouteilles plastique de 2,5 mL ou de 5 mL avec bouchon à vis.

Circonstances où MYLAN-TRAVOPROST Z ne doit pas être utilisé :

- Vous êtes allergique (*hypersensible*)
 - au travoprost,
 - à d'autres analogues de prostaglandine

- à d'autres ingrédients de MYLAN-TRAVOPROST Z (voir **Ingrédients de MYLAN-TRAVOPROST Z**).
- Vous êtes enceinte ou envisagez de concevoir.

Pour réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser MYLAN-TRAVOPROST Z. Discutez avec lui de votre état de santé ou de tout problème que vous pourriez avoir, en particulier si vous :

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

Autres mises en garde à connaître :

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

ARRÊTEZ MYLAN-TRAVOPROST Z et consultez immédiatement votre médecin :

- si vous développez une infection oculaire.
- si un œil ou les deux yeux sont irrités.
- en cas de lésion ou de blessure oculaire.

Faites particulièrement attention en utilisant la solution MYLAN-TRAVOPROST Z :

- **si vous portez des lentilles cornéennes souples.** N'utilisez pas MYLAN-TRAVOPROST Z pendant que vous portez vos lentilles cornéennes. Enlevez vos lentilles avant d'instiller MYLAN-TRAVOPROST Z et attendez 15 minutes au moins après l'instillation avant de remettre vos lentilles.
- **si votre peau entre en contact avec MYLAN-TRAVOPROST Z.** Lavez-vous la peau immédiatement. Cela est particulièrement important pour les femmes enceintes.

Effets oculaires

- MYLAN-TRAVOPROST Z peut augmenter la longueur, l'épaisseur, la couleur et/ou le nombre de vos cils.
- MYLAN-TRAVOPROST Z peut aussi changer la couleur de votre œil. Il peut brunir la partie colorée de l'œil, l'iris.
- Si vous utilisez MYLAN-TRAVOPROST Z dans un œil seulement, le changement de couleur de l'iris et de la peau entourant l'œil ou les changements concernant les cils peuvent n'affecter que l'œil traité.
- Ces changements de pigmentation et la croissance des cils peuvent être permanents.

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines

Votre vision peut devenir momentanément floue après l'instillation de MYLAN-TRAVOPROST Z. Si cela se produit, attendez qu'elle soit redevenue normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits médicaux que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits alternatifs.

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

Utilisation de MYLAN-TRAVOPROST Z :

Ce médicament vous a été prescrit personnellement. Vous ne devez le partager avec personne, car il y a un risque d'effets nocifs chez l'autre personne, même si ses symptômes sont les mêmes que les vôtres.

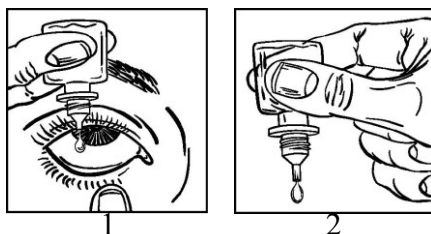
Dose usuelle pour les adultes :

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

Utilisez MYLAN-TRAVOPROST Z dans les deux yeux uniquement si votre médecin vous le recommande.

Continuez d'utiliser le produit aussi longtemps que le médecin vous le prescrit.

N'utilisez que MYLAN-TRAVOPROST Z dans vos yeux.



Méthode d'administration :

- Prenez la bouteille de MYLAN-TRAVOPROST Z et un miroir (au besoin).
- Lavez-vous les mains.
- Dévissez le bouchon.
- Saisissez la bouteille, pointée vers le bas, entre le pouce et d'autres doigts.
- Inclinez la tête en arrière. Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à former une « poche » entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit aller (image 1).
- Approchez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Placez-vous devant le miroir au besoin.
- Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière, les zones avoisinantes de l'œil ni aucune autre surface, pour ne pas contaminer le compte-gouttes.
- Serrez doucement la bouteille pour libérer une goutte de MYLAN-TRAVOPROST Z à la fois (image 2).
- Si vous instillez des gouttes dans les deux yeux, recommencez pour l'autre œil.
- Rebouchez la bouteille hermétiquement après l'utilisation.

Si une goutte tombe à côté de l'œil, essuyez-la avec un mouchoir et essayez de nouveau.

Si vous devez vous administrer d'autres gouttes oculaires, attendez 5 minutes au moins entre MYLAN-TRAVOPROST Z et les autres gouttes.

Surdosage :

Si vous vous administrez trop de gouttes par inadvertance, il vous suffit de reprendre le lendemain le régime d'administration une fois par jour habituel. Si cela vous préoccupe, consultez votre médecin ou le pharmacien.

Si vous pensez vous être administré trop de MYLAN-TRAVOPROST Z, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre régional antipoison, même en l'absence de symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de vous administrer MYLAN-TRAVOPROST Z, prenez la dose programmée suivante. Ne doublez pas la dose pour « compenser » l'oubli.

Effets secondaires possibles de MYLAN-TRAVOPROST Z

Les effets secondaires suivants :

- Ne constituent pas une liste exhaustive.
- Peuvent ne pas se manifester dans votre cas.
- Peuvent être désagréables, mais ne durent pas longtemps.
- Ne vous empêchent pas habituellement de prendre MYLAN-TRAVOPROST Z.

Si vous craignez que la gravité de ces effets secondaires augmente, parlez-en à votre médecin ou au pharmacien.

En cas d'effet secondaire non listé :

- Parlez-en à votre médecin ou au pharmacien.
- Reportez-vous à la section **Pour réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer une bonne utilisation du médicament** du présent document.

Effets secondaires très fréquents (1 personne sur 3) :

- Rougeur oculaire.

Effets secondaires fréquents (5 personnes sur 100) :

- Sensation de brûlure ou de piqûre.
- Démangeaison des yeux.
- Changement de la couleur de l'œil.
- Sécheresse oculaire.
- Sensation de corps étranger dans l'œil.
- Inflammation de l'œil ou des paupières.
- Douleur oculaire.
- Vision floue ou réduite.
- Sensibilité à la lumière.
- Maux de tête

Autres effets secondaires sur l'œil :

- Opacification de l'œil (cataracte).
- Œdème ou écoulement oculaire.
- Démangeaison, encroûtement, rougeur ou irritation des paupières.
- Larmolement accru.
- Croissance des cils.
- Diminution de la sensation oculaire.
- Fatigue des yeux, allergie oculaire ou yeux enfoncés.

Autres effets secondaires sur le corps :

- Allergie.
- Assombrissement ou décoloration de la peau.
- Étourdissements.
- Mauvais goût dans la bouche.
- Ralentissement ou irrégularité du rythme cardiaque.
- Hypertension ou hypotension artérielle.
- Asthme ou essoufflement.
- Symptômes évocateurs du rhume comme la toux, l'irritation de la gorge ou la gêne nasale.
- Sécheresse nasale ou buccale.
- Constipation, douleur abdominale, nausées ou diarrhée.
- Croissance pileuse excessive ou changement de la couleur des cheveux.
- Éruption cutanée, rougeur de la peau ou démangeaisons.
- Sensation de faiblesse.
- Dépression ou anxiété.
- Tintement dans les oreilles.
- Douleurs thoraciques ou articulaires.
- Perte du contrôle de la vessie ou mictions douloureuses.

Conservation :

Conserver dans des contenants hermétiques. Conserver entre 2°C et 25°C. Jeter les flacons ouverts six semaines après l'ouverture.

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

Rangez le produit hors de la vue et de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Pour obtenir plus de renseignements sur MYLAN-TRAVOPROST Z :

Pour en savoir davantage au sujet de Mylan-Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant www.mylan.ca, ou en téléphonant le 1-844 596-9526

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Date de révision : 11 septembre 2018



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844 596-9526
www.mylan.ca