

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DU
PATIENT

SOLUTION OPHTALMIQUE ^{Pr}TEVA-TRAVOPROST Z

Solution ophtalmique de travoprost
à 0,004 % p/v

Norme Teva

Traitement de l'hypertension intraoculaire
Analogue de la prostaglandine F_{2α}

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 30 septembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 231715

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	3
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	12
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
ESSAIS CLINIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	16
TOXICOLOGIE.....	20
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	24

SOLUTION OPHTALMIQUE PrTEVA-TRAVOPROST Z

Solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % p/v

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Solution / 0,004 % p/v	Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, eau purifiée, acide borique, propylèneglycol, sorbitol, chlorure de zinc, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z est indiquée pour réduire la pression intraoculaire (PIO) chez les patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique Teva-Travoprost Z n'ont pas été établies chez les enfants, aussi l'utilisation de ce produit est-elle déconseillée chez ces patients.

CONTRE-INDICATIONS

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z est contre-indiquée chez :

- les patients présentant une hypersensibilité au travoprost ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z peut perturber le maintien de la grossesse, aussi ne doit-elle pas être utilisée chez les femmes enceintes ou qui tentent de le devenir.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

POUR USAGE OPHTALMIQUE SEULEMENT

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z est une formulation de la solution ophtalmique Teva-Travoprost dépourvue de benzalkonium. Lors d'essais cliniques de phase III, la solution ophtalmique Teva-Travoprost a été étudiée en tant qu'adjuvant à la solution ophtalmique de timolol. Aucune autre étude n'a été effectuée dans laquelle le travoprost a été utilisé comme adjuvant.

Il faut avertir les patients de consulter immédiatement leur médecin en cas de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, en particulier de conjonctivite ou de réactions touchant les paupières.

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines : La capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines peut être amoindrie par une vue brouillée ou d'autres troubles temporaires de la vue. Si l'application de la solution ophtalmique Teva-Travoprost Z rend la vue floue, le patient doit attendre que sa vue soit redevenue normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Fonctions hépatique et rénale

La solution ophtalmique de travoprost a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à grave (stade A à C de la classification de Child-Pugh) ou une insuffisance rénale légère à grave (clairance de la créatinine de 14 mL/min/1,73 m² à 77 mL/min/1,73 m²). Aucune variation cliniquement pertinente des paramètres hématologiques, de la chimie du sang, des résultats d'analyses d'urine ou des concentrations plasmatiques de travoprost désestérifié (acide libre) n'a été observée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (légère, modérée ou grave) et aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.

Ophtalmologie

On ne dispose d'aucune expérience d'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost Z dans des cas d'affection oculaire inflammatoire, de glaucome néovasculaire ou de glaucome à angle fermé.

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une inflammation intraoculaire active (iritis/uvéite).

Les patients qui portent des lentilles cornéennes doivent les enlever avant d'instiller la solution ophtalmique Teva-Travoprost Z, puis attendre 15 minutes s'ils désirent les remettre.

Œdème maculaire : Des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire cystoïde, ont été signalés lors de traitements 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. La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z doit être utilisée avec prudence chez ces patients.

Flacons multidoses : Des cas de kératite bactérienne associés à l'utilisation de flacons multidoses de produits ophtalmiques topiques ont été signalés. Ces cas étaient dus à une contamination accidentelle du flacon, par un patient qui, dans la plupart des cas, présentait une maladie concomitante de la cornée ou une rupture de la surface épithéliale.

Il faut indiquer aux patients de veiller à ce que l'embout du compte-gouttes n'entre pas en contact avec l'œil ou les structures avoisinantes, afin d'éviter que des bactéries courantes connues pour causer des infections oculaires ne le contaminent. L'instillation oculaire d'une solution contaminée peut entraîner de graves lésions oculaires ainsi qu'une cécité subséquente.

Il faut également avertir les patients qu'en cas de trouble oculaire intercurrent (un traumatisme ou une infection par exemple) ou de chirurgie oculaire, ils doivent immédiatement demander à leur médecin s'ils peuvent continuer à utiliser le flacon multidose.

Effets oculaires

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z peut entraîner un changement graduel de la couleur de l'œil, en raison d'une augmentation de la quantité de pigment brun au niveau de l'iris par un accroissement du nombre de mélanosomes (granules pigmentaires) dans les mélanocytes. On ignore à l'heure actuelle les effets à long terme de cet effet sur les mélanocytes, de même que les conséquences 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, c'est-à-dire depuis 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 passer inaperçu pendant des mois, voire des années. Lors des essais cliniques, des cas de pigmentation de l'iris ont été observés au bout d'à peine trois mois. Ce changement de la couleur de l'œil s'observe surtout chez les patients dont l'iris est de couleur mixte — c'est-à-dire bleu-brun, gris-brun, jaune-brun et vert-brun —, mais des cas ont également été observés chez des patients aux yeux bruns. Ce changement peut être permanent, aussi les patients doivent-ils être informés de la possibilité d'un changement de couleur de l'iris. Il n'existe pas de données cliniques sur le traitement par le travoprost au-delà de cinq ans.

Des cas d'assombrissement cutané de la région cutanée périorbitaire et/ou palpébral (paupières) ont été signalés en association avec l'emploi de la solution ophtalmique de travoprost (sans chlorure de benzalkonium).

On a également observé, avec des analogues de la prostaglandine, des modifications de la peau périorbitaire et des paupières, dont un assombrissement du sillon palpébral.

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z peut affecter graduellement les cils de l'œil traité, provoquant notamment une augmentation de leur longueur, de leur épaisseur, de leur pigmentation et/ou de leur nombre. Globalement, la fréquence de modifications ciliaires observée par la prise périodique de photographies lors des essais cliniques de longue durée s'est élevée à 61 %, mais seulement 0,8 % des patients s'en sont plaints. Les changements affectant les cils peuvent être remarqués à peine un mois et demi après le début du traitement. On ignore le mécanisme sous-jacent à ces modifications et leurs conséquences à long terme.

Lorsqu'un seul œil est traité, l'augmentation de la pigmentation brune de l'iris, de la peau périorbitaire, des paupières et/ou des cils peut, le cas échéant, ne toucher que l'œil en question. Les patients dont un seul œil est traité peuvent également observer une différence entre les deux yeux quant à la longueur ou à l'épaisseur des cils, ou encore à leur nombre. Il se peut en outre que les changements affectant la pigmentation et la croissance des cils soient permanents.

Populations et cas particuliers

Femmes enceintes et femmes en âge de procréer

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Comme tous les agonistes des récepteurs FP, le travoprost peut perturber le maintien de la grossesse et ne devrait donc pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui tentent de le devenir.

Le travoprost a eu des effets tératogènes chez le rat. En effet, l'administration intraveineuse de 10 µg/kg/jour de travoprost du jour 6 au jour 17 de la gestation de rates a entraîné une légère augmentation de la fréquence des malformations squelettiques, telles la fusion de sternèbres, la tête bombée et l'hydrocéphalie. Aucun effet n'a été observé à la dose de 3 µg/kg/jour (soit 75 fois la dose maximale de 0,04 µg/kg/jour recommandée chez l'homme). Chez la souris, le niveau de dose 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 durant les jours 6 à 16 de la gestation, mais une augmentation du nombre de pertes après implantation a été observée à cette dose, ce qui n'a pas été le cas à 0,3 µg/kg/jour.

Étant donné que les prostaglandines sont des substances biologiquement actives et qu'elles peuvent être absorbées par la peau, les femmes enceintes ou qui tentent de le devenir doivent prendre des précautions appropriées pour éviter l'exposition directe au contenu du flacon. En cas de contact accidentel avec ledit contenu, nettoyer sans tarder la région exposée, en la lavant à fond à l'eau et au savon.

Femmes qui allaitent

Une étude menée chez le rat a montré que le travoprost radiomarqué et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait des femelles, mais on ignore si ce médicament ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Étant donné toutefois que beaucoup de médicaments se retrouvent dans le lait maternel chez l'être humain, l'administration de la solution ophtalmique Teva-Travoprost Z doit se faire avec prudence chez les femmes qui allaitent.

Emploi chez les enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés au cours des effets cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z est une formulation de la solution ophtalmique Teva-Travoprost dépourvue de benzalkonium. Une hyperémie oculaire a été signalée chez 40 % de tous les patients ayant utilisé la solution ophtalmique de travoprost AVEC OU SANS chlorure de benzalkonium. Dans environ 80 % à 90 % des cas, l'hyperémie oculaire était légère et a fini par disparaître, sans traitement. Jusqu'à trois pour cent des patients ont interrompu le traitement en raison d'une hyperémie conjonctivale. Le tableau I résume les réactions indésirables signalées avec la solution ophtalmique de travoprost contenant du chlorure de benzalkonium.

Lors des études cliniques, les effets indésirables suivants ont été signalés dans des cas rarissimes : nævus choroïdien, décollement de la rétine, hémorragie rétinienne, pigmentation rétinienne et décollement du vitré.

Tableau I — Nombre de cas et fréquence globale d'effets indésirables (liés ou non au traitement) observés chez $\geq 1,0$ % des patients

	Solution ophtalmique de travoprost (0,004 %) avec chlorure de benzalkonium		Solution ophtalmique de travoprost (0,004 %) avec chlorure de benzalkonium + Timolol (0,5 %)	
	N = 656		N = 145	
	n	%	n	%
Effet oculaire				
Hyperémie oculaire	259	39,5	52	35,9
Malaise oculaire	35	5,3	7	4,8
Prurit oculaire	48	7,3	5	3,4
Diminution de l'acuité visuelle	29	4,4	6	4,1
Changement de couleur de l'iris ^a	15	2,3	0	
Xérophtalmie	20	3,0	8	5,5
Sensation de présence d'un corps étranger	24	3,7	4	2,8
Douleur oculaire	33	5,0	6	4,1
Kératite	17	2,6	3	2,1
Vue brouillée	13	2,0	3	2,1
Cataracte (sans autre indication)	13	2,0	1	0,7
Blépharite	11	1,7	2	1,4

	Solution ophtalmique de travoprost (0,004 %) avec chlorure de benzalkonium		Solution ophtalmique de travoprost (0,004 %) avec chlorure de benzalkonium + Timolol (0,5 %)	
	N = 656		N = 145	
	n	%	n	%
Leucocytes	7	1,1	6	4,1
Hémorragie sous-conjonctivale	7	1,1	0	
Conjonctivite	10	1,5	2	1,4
Infiltration de protéines	7	1,1	2	1,4
Photophobie	8	1,2	4	2,8
Larmolement	7	1,1	3	2,1
Troubles palpébraux	1 ^b	0,2	3 ^c	2,1
Fatigue oculaire	2	0,3	2	1,4
Sensation de collage	1	0,2	2	1,4
Effets non oculaires				
<u>Organisme entier</u>				
Intervention chirurgicale/médicale	31	4,7	4	2,8
Infection	24	3,7	3	2,1
Céphalée	20	3,0	2	1,4
Douleur	14	2,1	0	
Blessure 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>Appareil cardiovasculaire</u>				
Hypertension	27	4,1	2	1,4
<u>Appareil digestif</u>				
Troubles GI	10	1,5	1	0,7
<u>Métabolisme et nutrition</u>				
Hypercholestérolémie	11	1,7	0	
<u>Système nerveux</u>				
Dépression	9	1,4	2	1,4
<u>Appareil respiratoire</u>				
Sinusite	11	1,7	3	2,1
Bronchite	7	1,1	1	0,7
Rhinite	7	1,1	1	0,7
<u>Appareil génito-urinaire</u>				
Infection des voies urinaires	7	1,1	3	2,1
Troubles prostatiques	6	0,9	2	1,4

a Augmentation de la pigmentation brune de l'iris.

b Pigment sur les paupières (1).

c Vaisseau important (1), point douloureux (1), lésion palpébrale (1).

Un profil d'innocuité similaire a été observé entre les deux préparations lors d'un essai clinique de trois mois ayant comparé la solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium (administrée une fois par jour le soir chez 399 patients) avec la solution sans chlorure de benzalkonium (administrée une fois par jour le soir chez 400 patients).

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les réactions graves et inattendues suivantes, signalées dans la pratique clinique et dans la documentation médicale après la commercialisation de la solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium, sont mentionnées ici en raison de la fréquence des cas signalés, d'une relation de cause à effet possible avec le produit ou d'une combinaison de ces deux facteurs :

Troubles oculaires : œdème cornéen et œdème maculaire;

Troubles cardiaques : bradycardie et tachycardie;

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme et dyspnée.

Autres réactions indésirables signalées lors d'essais cliniques ultérieurs sur les solutions ophtalmiques de travoprost et de travoprost Z⁷ :

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 palpébral, érythème palpébral, allergie oculaire, écoulement ou inflammation oculaires, hyperpigmentation des cils, épaissement des cils, irritation des paupières, encroûtement des paupières, prurit des paupières, croissance des cils, hypoesthésie oculaire, iridocyclite, zona ophtalmique, œdème périorbitaire, kératite ponctuée, trichiasis;

Troubles digestifs : constipation, sécheresse buccale;

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : asthénie;

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, douleur musculosquelettique;

Troubles du système nerveux : étourdissements, dysgueusie;

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème, changement de la couleur des cheveux, hypertrichose, madarose, éruptions cutanées, modification de la couleur de la peau, hyperpigmentation cutanée;

Troubles vasculaires : hypotension.

Réactions indésirables signalées au cours de la période de pharmacovigilance :

Troubles cardiaques : arythmie, tachycardie;

Troubles otiques et labyrinthiques : acouphène;

Troubles oculaires : yeux enfoncés;

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

Examens : hausse des taux d'antigène prostatique spécifique;

Troubles psychiatriques : anxiété, insomnie;

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, incontinence urinaire;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis;

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

Quelques comptes rendus faisant état d'iritis/uvéite associées à l'utilisation de travoprost ont été publiés. Ces cas se sont produits quelques jours après l'utilisation du travoprost chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents d'iritis/uvéite. Tous ces cas se sont résolus après l'arrêt du traitement, avec ou sans administration de corticostéroïdes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le travoprost n'a pas fait l'objet d'études d'interactions médicamenteuses. Aucune interaction n'a été établie entre le travoprost et les médicaments, les aliments, les herbes médicinales, les examens de laboratoire et le mode de vie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée

La dose recommandée est d'une goutte dans chaque œil affecté, une fois par jour. Pour obtenir un effet optimal, administrer le produit le soir. La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z ne doit pas être utilisée plus d'une fois par jour, car il a été démontré qu'une fréquence d'administration plus élevée peut diminuer l'effet hypotenseur du produit sur la pression intraoculaire (PIO).

La réduction de la pression intraoculaire (PIO) débute environ 2 heures après l'administration et culmine au bout de 12 heures.

Administration

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z peut être utilisée en concomitance avec des bêtabloquants ophtalmiques topiques pour abaisser la PIO. Toutefois, en cas d'instillation de plus d'un médicament topique ophtalmique, un intervalle d'au moins 5 minutes doit s'écouler entre l'administration de chacun des agents.

Les patients doivent être avertis d'éviter que l'embout du compte-gouttes n'entre en contact avec les yeux ou les surfaces avoisinantes, afin d'éviter toute contamination de la solution. L'utilisation d'une solution contaminée peut provoquer des lésions oculaires graves ainsi qu'une cécité subséquente.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, il faut attendre et prendre la dose suivante. Il ne faut pas administrer plus d'une goutte par jour dans l'œil affecté ou dans chacun des deux yeux.

SURDOSAGE

Une étude à dose intraveineuse unique a été menée chez le rat, afin de déterminer le risque maximal de toxicité aiguë. La dose utilisée était 250 000 fois supérieure à l'exposition clinique quotidienne proposée, et plus de 5000 fois supérieure à l'exposition possible due au contenu

entier d'un flacon. Aucun signe de pharmacotoxicité liée à ce traitement n'a été observé chez les animaux ayant reçu le travoprost.

En cas de surdosage de la solution ophtalmique TEVA-TRAVOPROST Z, administrer un traitement symptomatique.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, notamment d'ingestion orale, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Ester isopropylique, le travoprost est un promédicament rapidement hydrolysé par les estérases de la cornée. L'acide libre qui en découle, biologiquement actif, est un agoniste puissant et hautement sélectif des récepteurs FP des prostanoïdes. On pense que les agonistes des récepteurs FP des prostanoïdes réduisent la pression intraoculaire (PIO) en augmentant l'évacuation de l'humeur aqueuse, essentiellement par la voie uvéosclérale.

Pharmacodynamie

L'application topique de travoprost dans l'œil entraîne une réduction de la pression intraoculaire (PIO), que celle-ci soit élevée ou normale, en présence comme en l'absence de glaucome. L'élévation de la PIO constitue un facteur de risque majeur dans la pathogenèse de la réduction du champ visuel due au glaucome. Plus la PIO est élevée, plus le risque de diminution du champ visuel et de lésion du nerf optique dues au glaucome est grand. L'étude AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*) (1) a établi que l'hypertension intraoculaire constitue un facteur de risque positif de diminution du champ visuel d'origine glaucomateuse. Durant la période de surveillance de 6 ans, la diminution du champ visuel des sujets dont la PIO était inférieure à 18 mm Hg à toutes les visites était minime ou nulle.

Pharmacocinétique

Absorption : Le travoprost est absorbé à travers la cornée. Chez le lapin, les études ont montré que la concentration de travoprost dans l'humeur aqueuse atteint sa valeur maximale 1 à 2 heures après l'administration topique. Chez l'être humain, la concentration plasmatique maximale de la forme libre (acide) du travoprost est faible (≤ 25 pg/mL) et est atteinte dans les 30 minutes suivant l'administration topique oculaire d'une goutte de solution ophtalmique de travoprost à 0,004 %.

Distribution : Chez le rat, l'acide libre qui découle de l'hydrolyse du travoprost se distribue modérément dans les tissus, le volume de distribution étant de 2,6 L/kg chez cet animal. Toujours chez le rat, le taux de radioactivité observé après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 14 C-travoprost a diminué rapidement au cours des 3 premières heures suivant l'administration et était proche ou au-dessous de la limite de détection ($< 0,2 - 6$ ng équiv./g) au bout de 24 heures.

Linéaire dans l'intervalle de 0,10 à 100 ng/mL (augmentation par un facteur de 10 000), la liaison du travoprost aux protéines plasmatiques est modérée (80 %).

Métabolisme : Le métabolisme du travoprost a été étudié chez le rat, le chien et le singe. Une fois dans la circulation générale, le travoprost déestérifié est rapidement et abondamment métabolisé dans les reins, le foie et les poumons en métabolites inactifs. Les réactions de biotransformation qui interviennent sont la bêta-oxydation de la chaîne α (acide carboxylique) — ce qui conduit aux dérivés 1,2-dinor et 1,2,3,4-tétranor —, l'oxydation du groupement hydroxyle en position 15 ainsi que la réduction de la double liaison *trans*.

Excrétion : Chez le rat, 95 % d'une dose sous-cutanée radiomarquée est éliminée en 24 heures. La principale voie d'élimination passe par la bile (61 %), le reste du produit étant excrété par les reins. Chez l'homme, le produit est rapidement éliminé du plasma, si bien que la concentration plasmatique est inférieure à la limite de détection (< 10 pg/mL) après 1 heure.

CONSERVATION ET STABILITÉ

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z à 0,004 % p/v doit être conservée entre 2 °C et 25 °C. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture du flacon. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z est offerte sous forme de solution aqueuse tamponnée stérile de travoprost dont le pH est d'environ 5,5 – 6,5 et l'osmolalité, d'environ 260 – 320 mOsm/kg.

Un millilitre de solution ophtalmique Teva-Travoprost Z à 0,004 % contient :

Ingrédient médicamenteux : 40 µg de travoprost.

Ingrédients non médicamenteux : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, eau purifiée, acide borique, propylène glycol, sorbitol, chlorure de zinc, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z contient deux agents de conservation (l'acide borique et le chlorure de zinc).

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z est exempte de chlorure de benzalkonium.

Teva-Travoprost Z est offert dans des flacons compte-gouttes en plastique de forme ovale contenant 2,5 mL ou 5 mL de solution ophtalmique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

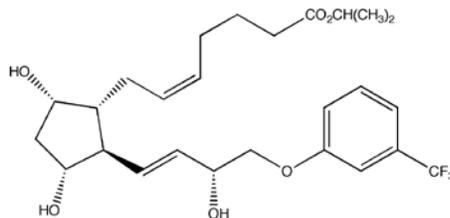
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Travoprost

Dénomination systématique : [1R-[1 α (Z), 2 β (1E,3R), 3 α , 5 α]]-7-[3,5-Dihydroxy-2-[3-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]-1-butényl]cyclopentyl]-5-hepténoate de méthyléthyle

Formule développée :



Formule et masse moléculaires : C₂₆H₃₅F₃O₆; 500,56 g/mol

Propriétés physico-chimiques : Le travoprost est une huile visqueuse jaune pâle à jaune. Il est entièrement soluble dans l'acétonitrile, le toluène, l'acétate d'éthyle et le méthanol et pratiquement insoluble dans l'hexane et dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

La solution ophtalmique Teva-Travoprost Z est une préparation de travoprost en solution ophtalmique exempte de chlorure de benzalkonium. Lors de trois études cliniques contrôlées d'une durée de 6 à 12 mois, des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire ont été traités par du travoprost en solution ophtalmique à 0,004 % avec chlorure de benzalkonium administré une fois par jour le soir. L'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost (0,004 %) avec chlorure de benzalkonium a entraîné une réduction de la PIO de 6,7 à 9,0 mm Hg. À peine deux semaines après le début de ce traitement, la réduction de la PIO diurne était stable, et elle s'est maintenue ainsi au cours des 6 à 12 mois de la période de traitement.

Lors d'un essai multicentrique contrôlé avec répartition aléatoire, une réduction additionnelle de 6 à 7 mm Hg de la PIO a été observée par suite de l'administration unique quotidienne de travoprost en solution ophtalmique à 0,004 % avec chlorure de benzalkonium comme adjuvant au traitement de patients dont la PIO initiale moyenne sous timolol à 0,5 % *bid* était comprise entre 24 et 26 mm Hg.

L'administration concomitante de travoprost et de timolol ne donne lieu à aucune interaction dans le plasma.

Tableau II — Sommaire de la démographie des patients des essais cliniques en fonction d'indications spécifiques

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen et intervalle (années)	Sexe
1 –C-97-71	Étude multicentrique à répartition aléatoire et triple insu avec groupes parallèles et contrôle actif menée chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire.	1 goutte <i>qd</i> de placebo (8 h) + 1 goutte <i>qd</i> de travoprost à 0,004 % ou à 0,0015 % (20 h) ; 1 goutte <i>qd</i> de placebo (8 h) + 1 goutte <i>qd</i> de latanoprost à 0,005 % (20 h) ; ou 1 goutte <i>bid</i> de timolol à 0,5 % (8 h et 20 h). Durée : 12 mois	787	64,2 (22 – 94)	H : 392 F : 395
2 –C-97-72	Étude multicentrique à répartition aléatoire et triple insu avec groupes parallèles et contrôle actif menée chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire.	1 goutte <i>qd</i> de placebo (8 h) + 1 goutte <i>qd</i> de travoprost à 0,004 % ou à 0,0015 % (20 h) ; ou 1 goutte <i>bid</i> de timolol à 0,5 % (8 h et 20 h). Durée : 6 mois	594	63,7 (21 – 91)	H : 293 F : 301
3 –C-97-73	Étude multicentrique à répartition aléatoire et triple insu avec groupes	1 goutte <i>qd</i> de travoprost à 0,004 % ou à 0,0015 % (8 h) + 1 goutte <i>bid</i> de timolol à 0,5 % au	410	63,7 (11 – 89)	H : 180 F : 230

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen et intervalle (années)	Sexe
	parallèles et contrôle par excipient menée chez des patients dont le glaucome à angle ouvert ou l'hypertension intraoculaire n'étaient toujours pas maîtrisés après un traitement initial de 3 semaines par du timolol à 0,5 % administré 2 fois/jour.	su (8 h et 20 h) ; ou 1 goutte <i>qd</i> de placebo (8 h) + 1 goutte <i>bid</i> de timolol à 0,5 % au su (8 h et 20 h). Durée : 6 mois			
4 –C-97-79	Étude multicentrique à répartition aléatoire et triple insu avec groupes parallèles et contrôle actif menée chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire.	1 goutte <i>qd</i> de placebo (9 h) + 1 goutte <i>qd</i> de travoprost à 0,004 % ou à 0,0015 % (21 h) ; ou 1 goutte <i>bid</i> de timolol à 0,5 % (9 h et 21 h). Durée : 9 mois	572	63,3 (31 – 88)	H : 284 F : 288
5 –C-01-74	Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu avec groupes parallèles et contrôle actif menée chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire.	1 goutte <i>qd</i> de placebo (9 h) + 1 goutte <i>qd</i> de travoprost à 0,004 % (21 h) ; ou 1 goutte <i>qd</i> de latanoprost/timolol à 0,5 % (9 h) + 1 goutte <i>qd</i> de placebo (21 h). Durée : 6 semaines	106	68,0 (34 – 86)	H : 46 F : 60

Tableau III — PIO initiale moyenne et variation moyenne de la PIO par rapport à sa valeur initiale

Étude (Durée)	PIO initiale moyenne (mm Hg)			Variation moyenne de la PIO p/r à sa valeur initiale (mm Hg)		
	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	25,8	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*}

Étude (Durée)	PIO initiale moyenne (mm Hg)			Variation moyenne de la PIO p/r à sa valeur initiale (mm Hg)		
	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h
C-01-74^b						
Travoprost	25,3	-	24,3	-6,9	-	-6,8
Latanoprost/timolol	24,6	-	23,9	-6,4	-	-6,1

a Mesures de la PIO prises à 9 h, 11 h et 16 h.

b Mesures de la PIO prises à 9 h et 17 h.

c* p < 0,05 pour les comparaisons entre groupes p/r au travoprost

Une étude clinique pivot d'une durée de 9 mois assortie d'une phase de prolongation de 5 ans a été menée dans le dessein d'évaluer l'innocuité à long terme de la solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium administrée une fois par jour le soir. En tout, 196 patients ont été admis dans la phase de prolongation de 5 ans de l'essai clinique ; parmi ceux-ci, 67 ont été exposés à la solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium. Pendant près de 6 ans, la solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium a permis d'obtenir une maîtrise à long terme cliniquement pertinente de la PIO chez tous les patients. La fréquence globale des cas de changement de couleur de l'iris chez les patients traités par la solution ophtalmique de travoprost avec chlorure de benzalkonium s'est élevée à 11,9 %. Les cas de changement de couleur de l'iris étaient légers et n'ont pas empêché les patients de poursuivre l'étude. La progression de cette altération de la couleur de l'iris n'a eu aucun effet sur la fréquence, la nature ou la gravité des effets indésirables observés au cours de l'étude. La réduction de la PIO était semblable, que le changement de couleur de l'iris se fût accentué ou non.

Au cours d'une étude clinique de 3 mois, l'administration de la solution ophtalmique de travoprost (sans benzalkonium) une fois par jour le soir a abaissé la PIO de manière aussi efficace que l'administration quotidienne de la solution avec chlorure de benzalkonium. La réduction maximale moyenne de la PIO s'est chiffrée à 8,5 mm Hg dans le cas de la solution sans chlorure de benzalkonium et à 8,4 mm Hg dans celui de la solution avec chlorure de benzalkonium, ce qui représente une réduction approximative de 31 % dans chacun des groupes. Sur le plan clinique, toutes ces réductions moyennes étaient pertinentes et statistiquement significatives (p < 0,0001).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le travoprost est un analogue de la PGF_{2α}. Il s'agit en fait de l'isomère (+) de l'ester isopropylique du fluprosténol, qui se trouve être un précurseur (promédicament) du composé actif (acide libre).

Études *in vitro*

Liaison aux récepteurs

L'affinité de liaison aux récepteurs de la forme acide (libre) du travoprost a été comparée à celle de la forme acide du latanoprost. Ces deux analogues des prostaglandines ont, sous forme d'acide libre, une grande affinité de liaison aux récepteurs FP (membranes de corps jaune du bovin). Il semble que l'interaction avec les récepteurs ne se produise que sur un seul site de liaison.

L'affinité pour les autres récepteurs des prostaglandines est faible. La liaison du travoprost libre aux autres récepteurs est > 60 fois plus faible. L'affinité et la sélectivité du travoprost pour le récepteur FP sont supérieures à celles du latanoprost.

Affinité du travoprost et du latanoprost libres pour divers récepteurs (Ki [nM])

	Récepteurs DP	Récepteurs EP3	Récepteurs EP4	Récepteurs FP	Récepteurs IP	Récepteurs TP
Travoprost libre	46 000	3500	12 000	52	90 000	120 000
Latanoprost libre	26 000	7900	9000	92	> 90 000	61 000

Évaluation fonctionnelle de l'activité de type prostaglandine

Le travoprost libre s'est révélé être un agoniste puissant et totalement efficace quant à la stimulation du renouvellement des phosphoinositides (PI) dans les cellules Swiss 3T3 exprimant le récepteur FP. Le latanoprost libre au contraire s'est révélé moins puissant que le travoprost, agissant en l'occurrence comme agoniste partiel dans ce système.

Études sur la stimulation des seconds messagers : Puissance et efficacité

	Renouvellement des PI (récepteur FP)	Stimulation des cyclases (récepteur DP)	Stimulation des cyclases (récepteur EP2)
Travoprost libre	4 nM ($E_{max} = 100\%$)	Inactif	Inactif
Latanoprost libre	27 nM ($E_{max} = 75\%$)	Inactif	Inactif

Le travoprost libre n'a, jusqu'à concurrence de 10 μ M, montré aucune affinité pour un ensemble de plus de 32 récepteurs non prostanoïdes, entre autres pour les récepteurs muscariniques, alpha-adrénergiques, bêta-adrénergiques ainsi que pour les récepteurs de l'endothéline.

Pharmacologie animale

Chez le macaque de Buffon, l'instillation d'une dose unique de travoprost a réduit la PIO de manière dose-dépendante, la réduction maximale, de 30 %, ayant été obtenue avec une dose de 0,3 mg. L'administration unique quotidienne a assuré le maintien de la réduction de la PIO pendant 24 heures.

Réduction de l'hypertension intraoculaire induite au laser chez le singe après administration de travoprost (AL-6221) deux fois par jour

Dose (μ g)	PIO initiale (mm Hg)	Nombre de doses/nombre d'heures après l'administration						
		Pourcentage \pm ÉT (mm Hg \pm ÉT)						
[Excipient ¹]	(mm Hg)	1/2 ²	1/4	1/6	4/16	5/2	5/4	5/6
0,1 [P/P]	36,8	1,8 \pm 6,4 (1,7 \pm 2,6)	7,7 \pm 6,8 (3,9 \pm 3,0)	9,3 \pm 8,1 (4,8 \pm 3,8)	16,9 ⁴ \pm 4,3 (6,8 \pm 1,9)	22,7 ⁴ \pm 5,8 (9,3 \pm 3,1)	21,8 ⁴ \pm 6,8 (9,2 \pm 3,5)	15,3 \pm 7,6 (6,6 \pm 3,6)
Excipient	41,4	16,4 \pm 8,3 (8,4 \pm 5,1)	19,0 \pm 8,4 (10,2 \pm 2,6)	20,7 \pm 7,7 (10,6 \pm 3,0)	8,1 \pm 1,9 (3,8 \pm 6,1)	14,7 \pm 9,8 (8,4 \pm 3,3)	16,9 \pm 8,7 (9,0 \pm 3,4)	9,4 \pm 9,0 (6,4 \pm 3,0)
0,3 [T.N.]	41,6	19,0 ³ \pm 4,1 (8,5 \pm 1,9)	15,0 ³ \pm 2,5 (6,6 \pm 1,3)	18,5 ³ \pm 3,0 (8,2 \pm 1,5)	18,4 ³ \pm 5,9 (8,4 \pm 2,8)	31,2 ³ \pm 3,7 (13,5 \pm)	30,3 ³ \pm 3,8 (13,2 \pm)	26,6 ³ \pm 3,6 (11,6 \pm 1,9)

Dose (µg)	PIO initiale (mm Hg)	Nombre de doses/nombre d'heures après l'administration						
		Pourcentage ± ÉT (mm Hg ± ÉT)						
[Excipient ¹]	(mm Hg)	1/2 ²	1/4	1/6	4/16	5/2	5/4	5/6
						2,1)	2,0)	
Excipient	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)
Excipient	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 = soluté physiologique salin tamponné (phosphate) + polysorbate 80 ; T.N. = Tears Naturelle

2 Administration deux fois par jour, à 9 h et 17 h ; nombre de doses/nombre d'heures après l'administration

3 p < 0,01

4 p < 0,05

Lors d'une étude croisée menée chez 15 lapins *Dutch-Beltd*, l'administration topique oculaire d'une solution de travoprost à 0,004 % une fois par jour pendant une semaine a produit une augmentation significative, de 13,4 % ± 3,9 %, du débit sanguin dans la papille optique. Les paramètres de la circulation générale n'ont pas été modifiés par le traitement médicamenteux.

Efficacité clinique

Administrée une fois par jour, soit seule, soit comme adjuvant à la solution ophtalmique de timolol à 0,5 % administrée deux fois par jour, la solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % avec chlorure de benzalkonium a produit une réduction significative de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire, et dont la pression intraoculaire (PIO) initiale moyenne était comprise entre 25 et 27 mm Hg.

Administrée le soir une fois par jour, la solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % avec chlorure de benzalkonium a produit une réduction de 6,7 à 9,0 mm Hg de la PIO. Deux semaines seulement après le début du traitement, une réduction stable pendant 24 heures a été obtenue, laquelle s'est maintenue pendant les 6 à 12 mois de la durée du traitement dans trois études bien contrôlées. La réduction de la PIO obtenue avec la solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % avec chlorure de benzalkonium était supérieure à celle obtenue avec le timolol et égale ou supérieure à celle obtenue avec la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005 % administrée une fois par jour. L'administration de la solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % avec chlorure de benzalkonium a produit une stabilisation de la réduction de la PIO plus rapidement que le latanoprost à 0,005 % et a permis une meilleure maîtrise globale de celle-ci sur 24 heures. Chez les personnes de race noire, la solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % avec chlorure de benzalkonium s'est révélée significativement plus efficace (jusqu'à 1,4 mm Hg de plus) que le latanoprost à 0,005 % pour abaisser la PIO.

Une analyse des répondants (réduction de la PIO ≥ 30 % ou PIO moyenne ≤ 17 mm Hg), basée sur les données des trois études pivots, a montré que le taux de réponse était significativement plus élevé (56 %) avec la solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % avec chlorure de benzalkonium qu'avec le latanoprost à 0,005 % (50 %), taux qui dans les deux cas demeurent plus élevés que celui obtenu avec le timolol (40 %).

Analyse des répondants basée sur le pourcentage de réduction de la PIO ($\geq 30\%$) ou la PIO moyenne (≤ 17 mm Hg)*

Étude	Durée	Groupe de traitement		
		Travoprost 0,004 %	Timolol 0,5 %	Latanoprost 0,005 %
C-97-71	12 mois	54,7 ^{1,2}	39	49,6 ³
C-97-72	6 mois	50,5 ¹	35,4	s.o.
C-97-79	9 mois	63,3 ¹	47,1	s.o.

* La réponse au traitement était définie comme une réduction de $\geq 30\%$ de la PIO par rapport à la valeur initiale correspondante durant la journée ou comme une PIO moyenne ≤ 17 mm Hg. Les données sont groupées (visite et heure du jour) et représentent le pourcentage de patients ayant répondu au traitement selon les critères définis ci-dessus. Les résultats reposent sur les ensembles de données des sujets ayant respecté le protocole.

1 $p < 0,0001$ pour la comparaison entre la solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % avec chlorure de benzalkonium et le timolol.

2 $p \leq 0,0163$ pour la comparaison entre la solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % avec chlorure de benzalkonium et le latanoprost.

3 $p \leq 0,0106$ pour la comparaison entre le latanoprost et le timolol.

Au cours d'une étude bien contrôlée d'une durée de 6 mois, une réduction additionnelle de 6 à 7 mm Hg de la PIO a été observée par suite de l'administration quotidienne de travoprost en solution ophtalmique à 0,004 % avec chlorure de benzalkonium comme adjuvant au traitement de patients dont la PIO initiale moyenne sous timolol à 0,5 % *bid* était comprise entre 24 et 26 mm Hg.

Au cours d'une étude pharmacologique, des patients ont reçu, dans chaque œil à l'étude, une goutte de solution ophtalmique de travoprost (avec ou sans chlorure de benzalkonium) instillée chaque soir à 20 h pendant 2 semaines. Par rapport à la valeur initiale, les deux types de solution ont produit une réduction moyenne significative et cliniquement pertinente de la PIO, laquelle s'est maintenue jusqu'à 60 heures durant après l'administration de la dernière dose. La réduction moyenne de la PIO, pour l'ensemble des cinq mesures après l'administration, allait de 4,9 à 8,2 mm Hg pour la solution ophtalmique de travoprost sans chlorure de benzalkonium et de 5,2 à 8,6 mm Hg pour l'autre. En outre, aucun problème d'innocuité n'a été identifié dans une population de patients adultes et de patients âgés souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire.

Comme elle est exempte de chlorure de benzalkonium, la solution ophtalmique Teva-Travoprost Z offre un avantage additionnel aux patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire qui ne tolèrent pas le chlorure de benzalkonium, dans la mesure où elle constitue un traitement hypotenseur de rechange qui ne les expose pas à cette amine quaternaire.

Au cours d'une étude clinique de 3 mois, l'administration de la solution ophtalmique de travoprost (sans chlorure de benzalkonium) une fois par jour le soir a abaissé la PIO de manière aussi efficace, statistiquement parlant, que l'administration quotidienne de la solution avec chlorure de benzalkonium. Pour chaque mesure, la réduction moyenne de la PIO — par rapport aux valeurs initiales — produite par l'une et l'autre solutions était cliniquement pertinente et statistiquement significative. Lors de l'analyse des sujets ayant respecté le protocole et de l'analyse des sujets en intention de traitement, la réduction moyenne de la PIO allait de 7,3 à 8,5 mm Hg dans le cas de la solution sans chlorure de benzalkonium et de 7,4 à 8,4 mm Hg dans celui de la solution avec chlorure de benzalkonium (figure 1). La réduction maximale moyenne de la PIO obtenue avec l'une et l'autre solutions (8,5 mm Hg dans le cas de la solution sans

chlorure de benzalkonium et 8,4 mm Hg dans celui de la solution avec chlorure de benzalkonium) représente une baisse approximative de 31 % dans chacun des groupes.

La solution ophtalmique de travoprost sans chlorure de benzalkonium et celle avec produisent toutes deux une maîtrise similaire de la PIO, une réponse cliniquement pertinente de la PIO (PIO < 18 mm Hg) étant obtenue chez jusqu'à 54 % des patients prenant la première et chez jusqu'à 58 % des patients prenant la seconde. Similaire dans les deux groupes, la réponse de la PIO au traitement ne présentait pas de différence statistiquement significative d'une visite à l'autre ou d'une mesure à l'autre ($p \geq 0,2198$ pour les deux analyses).

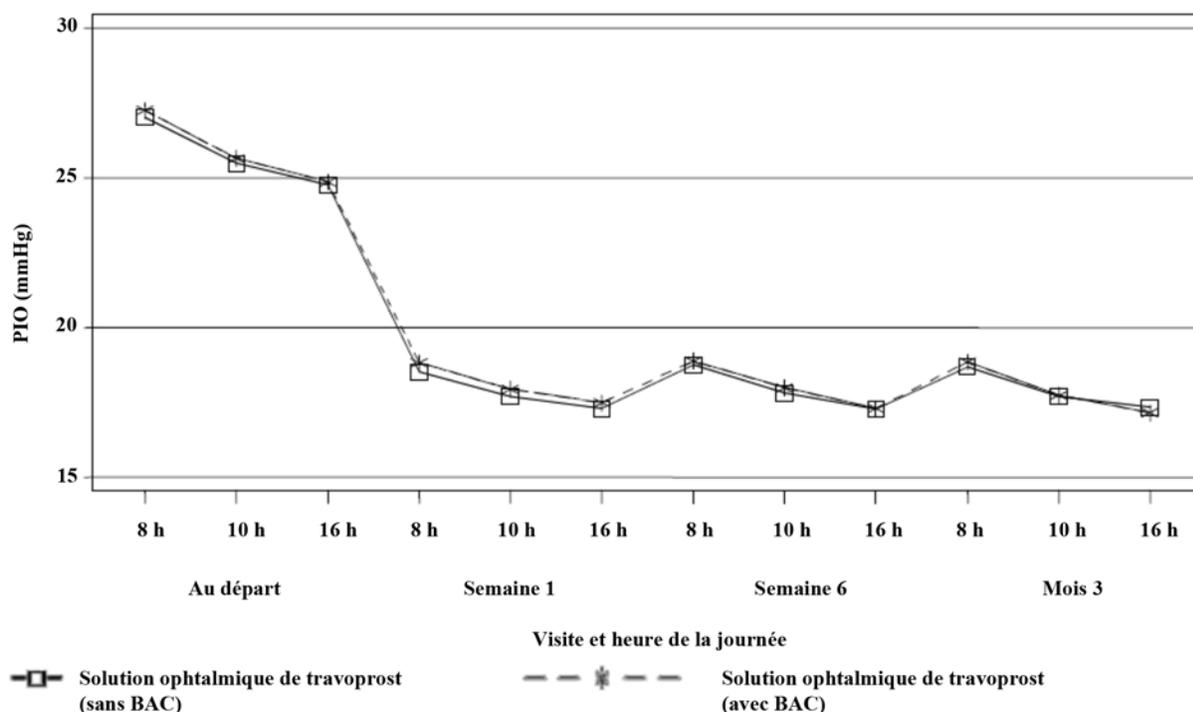


Figure 1. PIO moyenne (mm Hg) observée avec les solutions ophtalmiques de travoprost avec et sans chlorure de benzalkonium.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du travoprost a été démontrée comme étant de faible amplitude. En effet, l'administration intraveineuse d'une dose de 10 mg/kg (250 000 fois l'exposition clinique proposée) chez le rat ou d'une dose allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (2 500 000 fois l'exposition clinique proposée) chez la souris n'a provoqué aucun décès. Aucun effet général d'importance n'a été observé.

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 oculaire ou général significatif.

Toxicité subchronique et toxicité chronique

L'administration topique oculaire triquotidienne d'une solution ophtalmique de travoprost à 0,01 % pendant six mois à des lapins n'a produit aucun effet oculaire ou général significatif. Chez certains singes cependant, l'administration de travoprost en solution ophtalmique à 0,0015 %, 0,004 % ou 0,012 % pendant un maximum d'un an a provoqué une pigmentation de l'iris ainsi qu'un agrandissement — spécifique de l'espèce — de la fente palpébrale et une rétraction accrue des paupières. Aucun autre effet oculaire ou général significatif n'a été observé.

Chez le rat, une hyperostose et une fibrose osseuse très faibles à modérées ont été observées à la suite de l'administration intraveineuse subchronique de travoprost, quelle que fût la dose employée (100 à 1000 µg/kg/jour). La fréquence des cas ainsi que l'intensité de ces effets étaient liées à la dose, signe qu'en ce qui concerne la toxicité du produit, le squelette est un organe cible chez le rat. Chez la souris, aucun effet général important n'a été observé lors d'études semblables au cours desquelles les animaux ont reçu des doses allant jusqu'à 1000 µg/kg/jour.

Chez le rat, l'administration générale chronique (par voie sous-cutanée) de doses de 30 et de 100 µg/kg/jour a entraîné une hyperostose et une fibrose osseuse dose-dépendantes semblables à celles qui ont été observées dans l'étude sur l'administration subchronique. Aucun effet sur les os n'a été observé à la dose de 10 µg/kg/jour (250 fois l'exposition clinique proposée), dose considérée comme le niveau sans effet.

Pouvoir carcinogène

L'injection sous-cutanée de doses de travoprost allant jusqu'à 100 µg/kg/jour (2500 fois la dose clinique) à des souris et des rats lors d'essais biologiques d'une durée de deux ans n'a entraîné aucun signe d'effet carcinogène.

Pouvoir mutagène

Le travoprost n'a présenté aucune activité mutagène dans le test de mutations géniques bactériennes, le test de mutations géniques sur lymphome de souris, le test des micronoyaux chez la souris et le test d'aberrations chromosomiques chez le rat. Une légère activité mutagène a été observée dans un autre test de mutations géniques sur lymphome de souris, mais uniquement en présence d'activation enzymatique.

Reproduction et tératologie

L'injection sous-cutanée de doses de travoprost allant jusqu'à 10 µg/kg/jour (250 fois la dose recommandée chez l'homme) à des souris et des rats des deux sexes n'a pas eu d'incidence sur l'indice d'accouplement, ni sur celui de la fécondité. À cette dose, l'administration du composé a entraîné une légère baisse du nombre moyen de corps jaunes ainsi qu'une augmentation du

nombre de pertes après implantation, mais ces effets n'ont pas été observés à la dose de 3 µg/kg/jour (75 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

Dans le cadre d'études de tératologie menées chez des rates et des souris enceintes, l'administration quotidienne de doses d'à peine 1,0 µg/kg/jour (souris) et 10 µg/kg/jour (rates) (respectivement 25 et 250 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) durant la période d'organogenèse majeure a réduit la viabilité des fœtus. La dose la plus basse sans effet s'est chiffrée à 0,3 µg/kg/jour (7,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). Une légère augmentation de la fréquence des malformations squelettiques a été observée chez les fœtus des rates ayant reçu la dose de 10 µg/kg/jour sc (250 fois la dose maximale recommandée chez l'homme), ce qui n'a pas été le cas à la dose de 3 µg/kg/jour (75 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). Aucune anomalie fœtale n'a été observée chez la souris à la dose de 1,0 µg/kg/jour (25 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

Une réduction dose-dépendante de la durée de la gestation et une augmentation de la mortalité ont été observées chez des rates enceintes ayant reçu, du jour 6 de la gestation jusqu'au jour 20 de l'allaitement, des doses sous-cutanées de travoprost allant jusqu'à 0,72 µg/kg/jour. Le poids des survivants accusait quant à lui une réduction. Le développement des petits a été affecté, comme en ont témoigné 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 dose à partir duquel aucun effet secondaire n'a été observé s'est établi à 0,1 µg/kg/jour (2,5 fois la dose recommandée chez l'homme).

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: 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] 9β -(+)-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 O, Kaltsos K, Jenkins IN, Stewart WC. 24-hour intraocular pressure control obtained with evening versus morning dosed travoprost in primary openangle 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 Monographie de produit de Travatan^{MD} Z (travoprost), solution ophtalmique à 0,004 % p/v. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Numéro de contrôle : 222238, 27 février 2019.

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT L'UTILISER DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

SOLUTION OPHTALMIQUE PrTEVA-TRAVOPROST Z Solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % p/v

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à utiliser la **SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé (ou médecin), et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur la **SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z**.

À quoi la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z sert-elle?

La SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z est utilisée pour traiter la pression oculaire élevée. Cette pression élevée peut mener à une maladie appelée *glaucome*.

Comment la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z agit-elle?

Pression oculaire élevée : Le globe oculaire est rempli d'un liquide aqueux transparent qui irrigue l'intérieur de l'œil. Ce liquide est constamment renouvelé. Or si l'œil se remplit plus rapidement qu'il ne se vide, la pression à l'intérieur de l'œil augmente. Si cette pression devient trop élevée, elle peut altérer la vue.

La SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z fait partie d'un groupe de médicaments antiglaucomateux renfermant des analogues des prostaglandines. Elle agit en augmentant le drainage du liquide intraoculaire, ce qui entraîne une réduction de la pression intraoculaire. La solution peut être utilisée seule ou avec d'autres antiglaucomateux sous forme de gouttes, qui abaissent eux aussi la pression intraoculaire.

Quels sont les ingrédients de la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z?

Ingrédient médicinal : travoprost à 0,040 mg/mL

Ingrédients non médicinaux : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, eau purifiée, acide borique, propylèneglycol, sorbitol, chlorure de zinc, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

La SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z est offerte dans les formes pharmaceutiques suivantes :

La SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z à 0,004 % p/v est une solution incolore limpide contenant 0,040 mg/mL de travoprost. Elle est offerte en flacons de plastique de 2,5 mL et de 5 mL munis d'un bouchon inviolable.

Vous ne devez pas prendre la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z si :

- vous êtes allergique (*hypersensible*) :
 - au travoprost
 - à d'autres analogues des prostaglandines
 - à d'autres ingrédients contenus dans la **SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z**. Voir « **Quels sont les ingrédients de la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z?** »
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

Avant de prendre la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous devez subir une chirurgie oculaire;
- vous avez une infection oculaire;
- vous allaitez ou prévoyez le faire. La SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z peut se retrouver dans le lait maternel.

Autres mises en garde pertinentes

La SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z ne doit pas être utilisée chez les personnes de moins de 18 ans.

CESSEZ d'utiliser la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z et consultez immédiatement votre médecin si :

- vous avez une infection oculaire;
- l'un de vos yeux ou les deux sont irrités;
- vous souffrez de lésions oculaires.

Lorsque vous utilisez la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z, soyez particulièrement prudent :

- **si vous portez des lentilles cornéennes.** N'instillez pas la solution pendant que vos lentilles cornéennes sont en place. Enlevez-les d'abord, puis attendez au moins 15 minutes après l'instillation avant de les remettre.
- **Si votre peau entre en contact avec la solution,** lavez-la immédiatement. Cette mesure est particulièrement importante si vous êtes une femme enceinte.

Effets oculaires

- La SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z peut accentuer la couleur de vos cils et en accroître la longueur, l'épaisseur et/ou le nombre.
- La SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z peut également changer la couleur de vos yeux. Elle peut accentuer la composante brune de l'iris (partie colorée de l'œil).
- Si vous n'utilisez la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z que dans un œil, il se peut alors que les changements éventuels de la couleur de l'iris, de la peau autour de l'œil ou des cils ne se manifestent que dans l'œil traité.
- Ces changements de pigmentation et la croissance des cils peuvent être permanents.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Après l'utilisation de la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z, il se peut que votre vue soit brouillée pendant une courte période. Si tel est le cas, abstenez-vous de conduire ou de faire fonctionner des machines jusqu'à ce que cet effet se soit dissipé.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

La solution ophtalmique de travoprost Z n'a pas fait l'objet d'études d'interactions médicamenteuses.

Comment prendre la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z?

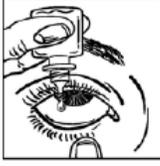
Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel. Vous ne devez pas le partager avec quiconque, car il pourrait nuire à toute autre personne, même si celle-ci est atteinte de la même maladie que vous.

Dose habituelle chez l'adulte :

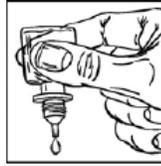
Instillez une goutte de SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z une fois par jour dans chaque œil affecté. Le meilleur moment pour instiller TEVA-TRAVOPROST Z est le soir.

N'utilisez la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z dans les deux yeux que si le médecin vous l'a indiqué. Servez-vous-en tant et aussi longtemps qu'il vous l'a recommandé.

La SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z ne doit être utilisée que dans les yeux.



1



2

Mode d'emploi :

- Prenez votre flacon de SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z et au besoin, placez-vous devant un miroir.
- Lavez-vous les mains.
- Dévissez le bouchon.
- Tenez le flacon entre le pouce et l'index et/ou le majeur, compte-gouttes vers le bas.
- Renversez la tête vers l'arrière, puis abaissez votre paupière avec un doigt (propre), de manière à former une poche entre la paupière et l'œil, là où la goutte doit tomber (image 1).
- Approchez le compte-gouttes de l'œil. Servez-vous du miroir au besoin.
- Veillez à ce que le compte-gouttes n'entre pas en contact avec l'œil, la paupière ou toute autre surface, sans quoi il y a risque de contamination de l'embout.
- Pressez délicatement le flacon, afin de faire tomber une goutte unique de SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z à la fois (image 2).
- Si les deux yeux doivent être traités, répétez les étapes ci-dessus pour l'autre œil.
- Refermez le flacon hermétiquement une fois le traitement terminé.

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

Si vous utilisez d'autres gouttes ophtalmiques, attendez au moins 5 minutes entre l'instillation de la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z et l'instillation des autres gouttes.

Surdosage :

Si vous avez accidentellement utilisé trop de gouttes, reprenez l'administration régulière une fois par jour le lendemain. Si vous avez des préoccupations à ce sujet, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous pensez avoir utilisé une trop grande quantité de SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez omis de prendre une dose de SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z, prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses à la fois pour vous rattraper.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z?

En prenant TEVA-TRAVOPROST Z, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires oculaires peuvent comprendre les suivants :

- Rougeur oculaire
- Sensation de brûlure ou de piquêre dans les yeux
- Démangeaison oculaire
- Changement de la couleur de l'œil
- Sécheresse oculaire
- Sensation de corps étranger dans l'œil
- Inflammation de l'œil ou des paupières (enflure)
- Douleur oculaire
- Vue brouillée ou réduite
- Sensibilité à la lumière
- Écoulement oculaire
- Eczéma des paupières.
- Démangeaison, encroûtement, rougeur ou irritation des paupières
- Larmolement accru
- Décoloration, épaissement, croissance ou perte des cils.
- Cils poussant anormalement vers l'œil.
- Croissance, changement de couleur ou perte de(s) cils
- Diminution de la sensation oculaire
- Fatigue oculaire, allergie oculaire ou yeux enfoncés

Autres effets secondaires sur l'organisme

- Maux de tête;
- Assombrissement ou décoloration de la peau;
- Étourdissements;
- Goût désagréable dans la bouche;
- Hypertension ou hypotension;
- Symptômes ressemblant à ceux du rhume, comme la toux, les troubles vocaux, le mal de gorge ou la gêne nasale;
- Sécheresse du nez ou de la bouche;
- Allergie ou inflammation nasale;
- Saignements de nez;
- Constipation, douleur abdominale, nausées, vomissements ou diarrhée;
- Croissance pileuse excessive ou changement de couleur de la pilosité;
- Éruptions, rougeurs ou démangeaisons cutanées;
- Sensation de faiblesse;
- Dépression, insomnie ou anxiété;
- Tintement dans les oreilles;
- Douleur thoracique ou articulaire;
- Douleurs musculo-squelettiques;
- Hausse du taux du marqueur du cancer de la prostate.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENTS OU RARES Troubles oculaires : Vue brouillée ou réduite, difficulté à voir la nuit, sensibilité à la lumière, perception de halos autour des lumières, décoloration ou jaunissement des couleurs, douleur oculaire, rougeur oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, larmoiement, éruption cutanée ou plaies sur les paupières ou autour des yeux		√	
PEU FRÉQUENTS Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
RARES Troubles cardiaques : accélération ou ralentissement du rythme cardiaque FRÉQUENCE INCONNUE Troubles cardiaques : anomalie ou irrégularité du rythme cardiaque		√	
RARES Troubles respiratoires :			√

asthme, essoufflement			
FRÉQUENCE INCONNUE Troubles de la vessie : perte du contrôle de la vessie ou mictions douloureuses		√	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

Conservez la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z entre 2 °C et 25 °C. Il n'est pas nécessaire de la réfrigérer. Après l'ouverture, jetez toute portion inutilisée au bout de 28 jours.

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

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

Pour de plus amples renseignements au sujet de la SOLUTION OPHTALMIQUE TEVA-TRAVOPROST Z :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements à l'intention du patient, en visitant le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), en téléphonant au 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 30 septembre 2019