

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ

Travoprost et timolol solution ophtalmique

0,004 % p/v et 0,5 % p/v (comme maléate de timolol)
avec POLYQUAD* (0,001 % de polyquaternium-1) comme agent de conservation

Traitement de la pression intra-oculaire élevée

Analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ et antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, Québec
J4B 1E6

Date de révision :
10 mai 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 249263

*POLYQUAD est une marque déposée.

TABLE DE MATIÈRES

TABLE DE MATIÈRES	2
1 INDICATIONS.....	3
1.1 Enfants	3
1.2 Personnes âgées	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	4
Populations particulières	4
4.3 Administration.....	4
4.5 Dose oubliée	4
5 SURDOSAGE	4
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques	17
8.4 Résultats de laboratoire anormales : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	19
8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
9.2 Aperçu	20
9.3 Interactions médicament-médicament	21
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1 Mode d'action	22
10.2 Pharmacodynamique	22
10.3 Pharmacocinétique.....	23
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	30
14 ESSAIS CLINIQUES	31
14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques des études.....	31
14.2 Résultats des études	33
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	40
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Sandoz Travoprost / Timolol PQ (travoprost et timolol) est indiqué pour la réduction de la PIO élevée chez les patients adultes présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire, qui ne répondent pas suffisamment aux bêtabloquants, aux prostaglandines ou à d'autres agents abaissant la PIO ET quand le recours à Sandoz Travoprost / Timolol PQ (association fixe) est considéré approprié.

Sandoz Travoprost / Timolol PQ ne devrait pas être utilisé pour commencer un traitement.

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : On n'a observé aucune différence globale d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les autres patients adultes.

2 CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Travoprost / Timolol PQ est une association de travoprost 0,004 % et de timolol 0,5 % (comme maléate de timolol). Il est conseillé, lors de la prescription de Sandoz Travoprost / Timolol PQ, de consulter les monographies de produit pertinentes du travoprost et/ou du maléate de timolol.

Sandoz Travoprost / Timolol PQ est contre-indiquée chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- une maladie réactive des voies aériennes, y compris de l'asthme bronchique.
- des antécédents d'asthme bronchique.
- une maladie broncho-pulmonaire chronique obstructive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- une bradycardie sinusale.
- une maladie du sinus ou un bloc sino-auriculaire.
- un bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou de troisième degré.
- une insuffisance cardiaque manifeste (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- un choc cardiogène.

Sandoz Travoprost / Timolol PQ peut interférer avec le maintien de la grossesse et ne devrait pas être utilisé durant une grossesse ou par une femme qui tente de concevoir.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée est une goutte dans l'œil affecté ou dans les deux yeux une fois par jour, le matin ou le soir. La posologie de Sandoz Travoprost / Timolol PQ ne devrait pas dépasser une fois par jour, car on a montré qu'une administration plus fréquente des analogues de prostaglandine pouvait diminuer l'effet d'abaissement de la pression intra-oculaire.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Sandoz Travoprost / Timolol PQ n'a pas été étudié chez des patients insuffisants rénaux. Il convient donc d'être prudent en traitant ces patients.

Utilisation en pédiatrie (<18 ans)

L'utilisation de Sandoz Travoprost / Timolol PQ chez les patients de moins de 18 ans n'est pas recommandée actuellement. L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de Sandoz Travoprost / Timolol PQ chez ces patients n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans)

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

4.2 Administration

Appliquer Sandoz Travoprost / Timolol PQ dans le sac conjonctival de l'œil affecté ou des deux yeux. On recommande une occlusion naso-lacrymale ou la fermeture sans pression des paupières pendant 2 minutes après l'instillation.

Si plus d'un médicament ophtalmique topique doit être instillé, les médicaments devraient être administrés à 5 minutes d'intervalle au minimum.

4.4 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, continuer le traitement par la dose normale suivante.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée chez l'humain concernant le surdosage par la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* ou par d'autres produits contenant du travoprost.

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

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

Lavage gastrique : En cas d'ingestion.

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

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

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

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

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 - Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Oculaire	Chaque mL contient : 0,04 mg de travoprost et 6,8 mg de maléate de timolol (équivalent à 5 mg de timolol base).	Chaque mL contient : Acide borique, chlorure de sodium, eau purifiée, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (HCO-40) (1 mg), mannitol (E421), polyquaternium-1 (POLYQUAD) - agent de conservation, propylène glycol (E1520) (5 mg).

Sandoz Travoprost / Timolol PQ est une solution aqueuse stérile, isotonique, tamponnée, contenant un agent de conservation.

Sandoz Travoprost / Timolol PQ est fourni dans le flacon compte-gouttes DROP-TAINER^{MD}. Le système de conditionnement comprend un flacon distributeur en polypropylène blanc opaque, doté d'un compte-gouttes en polypropylène naturel et d'un bouchon en

polypropylène blanc. L'inviolabilité est assurée par un manchon rétracté autour du col et du bouchon.

Sandoz Travoprost / Timolol PQ est présenté en bouteille de 4 mL contenant 2,5 mL de solution ou en bouteille de 7,5 mL contenant 5 mL de solution.

Une bouteille de 2,5 mL de Sandoz Travoprost / Timolol PQ contient 94 gouttes de solution au moins.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Sandoz Travoprost / Timolol PQ est une association de travoprost 0,004 % et de timolol 0,5 % (comme maléate de timolol). Il est conseillé, lors de la prescription de Sandoz Travoprost / Timolol PQ, de consulter les monographies de produit pertinentes du travoprost et/ou du maléate de timolol.

La solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation peut produire une exposition oculaire et générale plus grande au travoprost, et surtout au timolol, comparé à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK après administration oculaire topique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE)¹.

POUR USAGE OPHTALMIQUE TOPIQUE UNIQUEMENT.

Effets généraux

Comme d'autres agents ophtalmiques administrés par voie topique, le travoprost et le timolol passent dans la circulation générale. L'utilisation topique de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol peut s'accompagner des mêmes réactions indésirables observées à l'administration générale des bêtabloquants, dues au timolol, la composante bêta-adrénergique de l'association. On a signalé, par exemple, des réactions respiratoires et cardiaques intenses, y compris des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, et, rarement, des décès dus à une insuffisance cardiaque, après l'administration générale ou ophtalmique de maléate de timolol (voir CONTRE-INDICATIONS).

la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation peut produire une exposition oculaire et générale plus grande au travoprost, et surtout au timolol, comparé à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK après administration oculaire topique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Appareil cardiovasculaire

Chez les patients présentant une maladie cardio-vasculaires (p. ex., coronaropathie, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et une hypotension, le traitement par les bêtabloquants

¹ L'agent de conservation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* est le polyquaternium-1 (POLYQUAD[®]), celui de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK est le chlorure de benzalkonium (BAK). Les deux produits ont les mêmes principes actifs aux mêmes concentrations.

doit être évalué de manière critique et on doit envisager un traitement avec d'autres substances actives. Il convient de surveiller les patients souffrant de maladie cardiovasculaire pour déceler les signes de détérioration de ces maladies et les réactions indésirables.

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

Il convient d'être prudent en traitant les patients qui présentent une maladie cardio-vasculaire grave ou des perturbations/troubles circulatoires périphériques sévères (c.-à-d., des formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud).

Appareil respiratoire

Maladie broncho-pulmonaire chronique obstructive

Les patients qui présentent une maladie broncho-pulmonaire chronique obstructive (bronchite chronique, emphysème, par exemple) d'intensité légère ou modérée ou une maladie bronchospasmodique ou qui ont des antécédents de maladie bronchospasmodique (autres qu'un asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique, et pour lesquels la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS), ne devraient pas en général recevoir de bêtabloquant ni de produit contenant un bêtabloquant, y compris la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme d'autres médicaments similaires, la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol peut provoquer de la fatigue et/ou de la somnolence chez certains patients. Il convient d'avertir les patients ayant des activités potentiellement dangereuses du risque de diminution de la capacité de réaction mentale.

La capacité de conduite d'un véhicule ou d'utilisation de machine peut être compromise momentanément par une vision brouillée ou par d'autres troubles visuels. En cas de vision floue après l'instillation du médicament, le patient doit attendre que sa vision soit redevenue normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Considérations périopératoires

Intervention chirurgicale majeure

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

Les préparations ophtalmiques de bêtabloquants peuvent inhiber les effets des bêta-agonistes à action générale comme l'adrénaline. Il convient d'informer l'anesthésiste si le patient reçoit du timolol.

Peau

La solution la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol contient du propylène glycol, qui peut causer une irritation cutanée, et de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, qui peut causer des réactions cutanées.

Sensibilité/résistance

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

Anaphylaxie

Les patients prenant des bêtabloquants qui ont des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques sévères à une variété d'allergènes peuvent devenir plus sensibles à la provocation répétée par ces allergènes, qu'elle soit accidentelle ou à fins diagnostiques ou thérapeutiques. Il se peut que ces patients ne répondent pas aux doses d'adrénaline utilisées habituellement pour traiter les réactions anaphylactiques.

Système endocrinien/métabolisme

Diabète

Les bêtabloquants devraient être administrés avec précaution aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou aux patients diabétiques (en particulier en cas de diabète labile) traités par l'insuline ou par des hypoglycémifiants oraux. Les bêtabloquants peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie aiguë.

Thyréotoxique

Les bêtabloquants peuvent masquer certains signes cliniques d'hyperthyroïdie (p. ex., la tachycardie). Les patients chez lesquels on soupçonne une thyrotoxicose devraient être traités avec prudence, pour éviter un retrait brutal des bêtabloquants qui pourrait déclencher une crise thyrotoxicque.

Système nerveux

Faiblesse musculaire

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

Insuffisance vasculaire cérébrale

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

Yeux

On a signalé que le travoprost et d'autres analogues de prostaglandine changeaient la coloration de tissus pigmentés. Les changements les plus fréquemment observés sont une augmentation de la pigmentation de l'iris et des tissus périorbitaires (paupières) et un accroissement de la pigmentation et de la croissance des cils. Ces changements peuvent être permanents. La solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol peut changer graduellement la couleur des yeux, en augmentant la quantité de pigment brun dans l'iris. Le changement de couleur est dû à une augmentation de la quantité de mélanine dans les mélanocytes du stroma de l'iris, plutôt qu'à une augmentation du nombre des mélanocytes, bien que le mécanisme exact soit inconnu actuellement. En général, la pigmentation brune autour de pupille progresse de manière concentrique vers la périphérie de l'œil affecté, mais le brunissement peut affecter tout l'iris ou certaines parties seulement. Les changements de la pigmentation de l'iris peuvent être plus visibles chez les patients dont l'iris est de couleur mixte, c'est-à-dire bleu-brun, gris-brun, jaune-brun ou vert-brun; toutefois, on les a également observés chez les patients aux yeux bruns. Le changement de la couleur de l'iris se produit lentement et peut rester imperceptible pendant plusieurs mois ou plusieurs années. On ignore actuellement les effets à long terme sur les mélanocytes et les conséquences d'une lésion éventuelle des mélanocytes ou d'une accumulation possible de granules de pigment dans d'autres parties de l'œil. Il convient d'avertir les patients de la possibilité d'un changement de la couleur de l'iris, car l'augmentation de la pigmentation est permanente. Les patients devraient être examinés régulièrement et, selon la situation clinique, il peut falloir arrêter le traitement si une augmentation de la pigmentation se produit.

On a signalé que l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol pouvait s'accompagner d'un assombrissement de la peau des paupières. La solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol peut modifier graduellement les cils de l'œil traité, les modifications comprenant un allongement et un épaississement des cils et une augmentation de la pigmentation et/ou du nombre des cils. On a aussi observé avec les analogues de prostaglandine des changements périorbitaires et palpébraux, y compris un approfondissement du sillon palpébral.

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

Il convient de surveiller systématiquement la PIO chez les patients prenant des médicaments abaissant la PIO. La solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol devrait être utilisée avec prudence chez les patients présentant une inflammation intra-oculaire active (iritis/uvéite) et chez ceux présentant des facteurs de risque prédisposant à l'uvéite.

On a signalé des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire cystoïde, durant le traitement par des analogues de la prostaglandine $F_{2\alpha}$, comme le travoprost. Ces observations ont été faites surtout chez des patients aphakes ou pseudophakes dont la capsule postérieure du cristallin était déchirée ou chez des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. La solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol devrait être utilisée avec précaution chez ces patients.

Glaucome à angle fermé

La solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol ne devrait pas être administré seul pour traiter un glaucome à angle fermé aigu.

Lentilles cornéennes

La solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol ne devrait pas être administré pendant le port de lentilles cornéennes. On doit enlever les lentilles cornéennes avant d'instiller les gouttes et ne les remettre que 15 minutes au moins après l'instillation.

Décollement choroïdien

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec travoprost ont montré une toxicité pour la reproduction (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Le travoprost ayant des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/le nouveau-né, la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol est contre-indiqué durant la grossesse et chez les femmes qui envisagent de concevoir (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les prostaglandines étant biologiquement actives et pouvant être absorbées à travers la peau, on recommande aux femmes enceintes ou qui tentent de concevoir de prendre des précautions appropriées pour éviter l'exposition directe au contenu de la bouteille. En cas de contact accidentel avec le contenu de la bouteille, nettoyer immédiatement et complètement la zone exposée avec de l'eau et du savon.

7.1.2 Allaitement

Le maléate de timolol a été décelé dans le lait maternel après l'administration orale et ophtalmique du médicament. On a montré lors des études chez l'animal que le travoprost était excrété dans le lait; toutefois, on ignore si le travoprost et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Étant donné le potentiel de réactions indésirables graves au maléate de timolol ou au travoprost chez les nourrissons, il convient de décider, soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Utilisation en pédiatrie (<18 ans) : L'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol chez les patients de moins de 18 ans n'est pas recommandée actuellement. L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol chez ces patients n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : On n'a observé aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés et les autres patients adultes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Le développement clinique de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation reposait sur l'ensemble des travaux réalisés pour obtenir l'approbation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Ces travaux comportaient quatre études cliniques de phase 3, une étude de posologie et une étude de pharmacocinétique clinique.

Le développement clinique de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation comprenait aussi trois études supplémentaires : une étude de pharmacocinétique de phase 1, d'une durée de 5 jours, portant sur des sujets en bonne santé (étude C-09-009), une étude pivot d'innocuité/efficacité de phase 3, d'une durée de 6 semaines, portant sur deux groupes (étude C-07-64/C-08-08) et une étude d'innocuité de phase 3 à groupe unique, d'une durée de 12 semaines, portant sur des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire (étude C-09-032). L'étude d'innocuité/efficacité de 6 semaines était destinée à démontrer la non-infériorité de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation par rapport à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation.

8.1 Aperçu des effets indésirables

Lors des études cliniques de développement de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation, 23 sujets en bonne santé et 349 patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire ont été exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation. La réaction indésirable au médicament le plus fréquemment signalée était l'hyperémie de l'œil (11,8 %), qui comprenait l'hyperémie oculaire et l'hyperémie conjonctivale. La majorité des patients (91 %) présentant une hyperémie de l'œil n'ont pas arrêté le traitement à cause de cette réaction. Il en résulte que le taux d'arrêt chez les patients présentant une hyperémie pendant qu'ils recevaient la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK était de 1,08 %.

Durant l'étude d'innocuité de 12 mois et durant l'étude pivot de 6 semaines, respectivement sept et quatre patients ont arrêté la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation à cause de réactions oculaires indésirables. Pendant l'étude d'innocuité de longue durée, on a noté deux cas de diminution légère de la fréquence cardiaque et un cas d'hypotension légère, reliés au traitement par la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

La relation de cause à effet entre le médicament de l'étude et chaque événement indésirable était évaluée et établie par l'investigateur individuel. Dans les sections suivantes, les réactions indésirables au médicament ont été définies comme absolument liées ou peut-être liées à l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation ou de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation.

Réactions indésirables durant des études cliniques comportant une exposition de durée moyenne (6 semaines) ou longue (12 mois) à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation de patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

Lors de 2 études cliniques (C-07-64/C-08-08 et C-09-032), l'exposition à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation de 349 patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire était de durée moyenne (6 semaines; C-07-64/C-08-08) ou longue (12 mois; C-09-032). L'étude clinique C-07-64/C-08-08 comportait aussi 193 patients exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Les Tableau 22 et 3 ci-après présentent les réactions indésirables signalées lors des études cliniques.

Tableau 2 - Réactions indésirables signalées chez des patients exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation ou à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation - Exposition de 6 semaines (Étude C-07-64/C-08-08)

	Solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation N = 195 %	Solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation N = 193 %
Troubles oculaires		
Hyperémie oculaire	11,8	13,0
Irritation des yeux	4,6	5,7
Prurit oculaire	3,1	2,6
Douleur oculaire	2,1	3,1
Sensation de corps étranger dans les yeux	2,1	2,6
Sécheresse oculaire	1,0	2,6
Photophobie	1,0	1,0
Iritis	0,5	1,0
Kératite ponctuée ^a	1,0	0,5
Sensation oculaire désagréable	0,5	0,5
Prurit des paupières	0,5	-
Orgelet interne	0,5	-
Vision trouble	0,5	-
Larmoiement accru	-	1,6
Cellules dans la chambre antérieure	-	0,5
Inflammation de la chambre antérieure	-	0,5
Réduction de l'acuité visuelle	-	0,5
Troubles cardiaques		
Bradycardie	0,5	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleur pharyngo-laryngée	-	0,5

Réactions indésirables codées en utilisant MedDRA version 12.0

Les réactions indésirables au médicament qui sont codées hyperémie conjonctivale ou oculaire sont regroupées dans le tableau comme hyperémie oculaire.

^aDeux cas et 1 cas respectivement de kératite ponctuée ont été signalés dans les groupes de traitement la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Dans chaque groupe de traitement, un cas supplémentaire de kératite ponctuée a été évalué comme sans rapport avec l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation ou de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Tous les rapports de kératite ponctuée concernaient des femmes.

Durant l'étude clinique C-07-64/C-08-08, on a signalé comme événements indésirables apparus sous traitement une érosion cornéenne légère chez 2 femmes traitées par la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et une kératite ulcéreuse légère chez 1 femme traitée par la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation.

Tous les rapports d'érosion cornéenne et de kératite ulcéreuse ont été évalués comme sans lien avec l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation ou de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation lorsqu'une explication plus plausible pouvait exister.

Tableau 3 - Réactions indésirables signalées par les patients exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation

Exposition de longue durée (12 mois) (Étude C-09-032)

	Solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation N = 154 %
Troubles oculaires	
Hyperémie oculaire	7,1
Prurit des yeux	4,5
Irritation des yeux	3,2
Douleur oculaire	1,9
Sécheresse oculaire	1,9
Croissance des cils	0,6
Sensations normales dans les yeux	0,6
Conjonctivite	0,6
Conjonctivite allergique	0,6
Croûtes au bord des paupières	0,6
Prurit des paupières	0,6
Kératoconjonctivite sèche	0,6
Photophobie	0,6
Vision trouble	0,6
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fatigue	0,6
Troubles du système immunitaire	
Hypersensibilité	1,3
Investigations	
Diminution de la fréquence cardiaque	1,3
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Tension musculaire	0,6
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Décoloration de la peau	0,6
Troubles vasculaires	
Hypotension	0,6

Réactions indésirables codées en utilisant MedDRA version 12.0

Les réactions indésirables au médicament qui sont codées hyperémie conjonctivale ou oculaire sont regroupées dans le tableau comme hyperémie oculaire.

Événements indésirables dans une étude clinique avec exposition de courte durée (5 jours) à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation chez des volontaires normaux en bonne santé

Lors d'une étude pharmacocinétique de type croisée (C-09-009), 23 sujets volontaires normaux en bonne santé ont été exposés pendant une courte période (5 jours) à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et 24 autres à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. La réaction indésirable le plus fréquemment signalée était l'hyperémie oculaire.

Tableau 4 - Toutes les réactions indésirables chez des sujets en bonne santé exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation ou à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation - Étude de courte durée (5 jours) (Étude C-09-009)

	Solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation	Solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation
	N = 23	N = 24
	%	%
Troubles oculaires		
Hyperémie oculaire	43,5	50,0
Douleur oculaire	21,7	16,7
Prurit oculaire	4,3	-
Vision trouble	-	4,2
Sécheresse oculaire	4,3	8,3
Asthénopie	4,3	4,2
Sensation de corps étranger dans les yeux	-	4,2
Kératite	-	4,2
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	8,7	8,3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Sensation nasale désagréable	-	4,2

Réactions indésirables codées en utilisant MedDRA version 12.0

Le tableau comprend toutes les réactions indésirables signalées, oculaires et non oculaires.

Les réactions indésirables lors des études cliniques comportant une exposition de durée moyenne ou longue à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation

Lors de 5 études cliniques (C-01-69, C-01-70, C-02-03, C-02-28 et C-02-41) menées durant le développement de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, 706 patients ayant un diagnostic de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ont été exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation pendant une période moyenne (6 semaines) ou longue (6 mois à 12 mois). En outre, 193 patients ont été exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation pendant une

période moyenne (6 semaines) durant le développement de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation.

Le Tableau 5 décrit les réactions indésirables qui se sont produites avec une incidence $\geq 1,0$ % chez les patients exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation durant une longue période.

Tableau 5 - Réactions indésirables se produisant avec une incidence ≥ 1 % chez les patients exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation - Études de moyenne et longue durée (C-01-69, C-01-70, C-02-03, C-02-28, C-02-41, C-07-64/C-08-08)

	la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation	Latanoprost 0,005%/ Timolol 0,5%	Travoprost 0.004% + Timolol 0,5%	Travoprost 0.004%	Timolol 0,5%
	N = 899	N = 200	N = 313	N = 86	N = 176
	%	%	%	%	%
Troubles oculaires					
Hyperémie oculaire	14,0	2,5	18,8	11,6	1,7
Irritation des yeux	4,4	2,0	6,7	2,3	2,8
Prurit oculaire	4,3	2,0	4,8	2,3	0,6
Douleur oculaire	3,3	1,5	4,2	3,5	2,8
Sécheresse oculaire	2,0	0,5	2,9	2,3	1,7
Sensation de corps étranger dans les yeux	2,4	3,5	2,9	2,3	1,7
Photophobie	1,2	-	1,6	1,2	-
Croissance des cils	1,1	-	2,2	1,2	-

Réactions indésirables codées en utilisant MedDRA version 12.0

Les réactions indésirables qui sont codées hyperémie conjonctivale ou oculaire sont regroupées dans le tableau comme hyperémie oculaire.

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

Au cours d'une étude de douze mois avec la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, des photographies de l'iris prises selon une méthode normalisée étaient examinées dans une unité centrale, où des lecteurs, (ignorant quel était le traitement utilisé) évaluaient les effets du traitement sur la pigmentation de l'iris. Après une période de latence initiale, l'incidence de changement de pigmentation de l'iris a augmenté dans les deux groupes de traitement, du mois 6 au mois 12, comme le montre le Tableau 6.

Tableau 6 - Patients présentant des changements de pigmentation de l'iris^a (C-02-28)

Solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation			Latanoprost 0,005 %/ timolol 0,5 %		
	N ^c	%		N ^c	%
Mois 6 (N = 169) ^b	1	0,6	Mois 6 (N = 161) ^b	1	0,6
Mois 12 (N = 166) ^b	4	2,4	Mois 12 (N = 163) ^b	2	1,2

^aChangements basés sur l'examen de photographies oculaires par une unité centrale

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

^cLa valeur N représente le nombre de patients présentant un changement de pigmentation de l'iris (Voir ESSAIS CLINIQUES)

8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Le Tableau 7 présente les réactions indésirables observées avec une incidence < 1,0 % dans les cas d'exposition de longue durée à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation.

Tableau 7 - Réactions indésirables observées avec une incidence < 1 % chez les patients exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation - Études de moyenne et de longue durée (C-01-69, C-01-70, C-02-03, C-02-28, C-02-41, C-07-64/C-08-08)

CSO MedDRA ^a	TP MedDRA ^b
Troubles du système immunitaire	allergie périodique
Troubles psychiatriques	nervosité
Troubles du système nerveux	maux de tête, étourdissements
Troubles oculaires	vision trouble, kératite ponctuée, cellules dans la chambre antérieure, diffusion de lumière dans la chambre antérieure, coloration de la cornée, augmentation du larmoiement, sensation oculaire désagréable, sensation anormale dans l'œil, érythème des paupières, gonflement des yeux, réduction de l'acuité visuelle, asthénopie, blépharite, iritis, inflammation de la chambre antérieure, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, conjonctivite allergique, trouble des paupières, œdème des paupières, douleur de paupière, prurit des paupières, kératite, déficience visuelle, xérophtalmie
Troubles vasculaires	hypertension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	bronchospasme, toux, dyspnée, douleur oro-pharyngée, irritation de la gorge
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	hyperpigmentation de la peau (pigmentation périorbitaire ou pigmentation des paupières), dermatite allergique, dermatite de contact, hypertrichose, urticaire
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	douleur dans les extrémités

Troubles rénaux et urinaires	chromaturie
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	distichiasis
Investigations	augmentation de l'alanine aminotransférase ^c , augmentation de l'aspartate aminotransférase ^c , diminution de la pression diastolique, augmentation de la pression diastolique, augmentation de la pression artérielle, diminution de la fréquence cardiaque, irrégularité de la fréquence cardiaque

Les réactions indésirables sont présentées dans l'ordre des incidences décroissantes; les réactions produites avec la même incidence sont présentées en ordre alphabétique.

Réactions indésirables codées en utilisant MedDRA, version 12.

^aCSO = Classe de système/organe

^bTP = terme préférentiel

^cAucune évaluation de laboratoire n'a été effectuée. Ces réactions indésirables au médicament reposent sur les déclarations des patients.

Autres réactions indésirables observées avec les composants individuels de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation

Les réactions indésirables supplémentaires suivantes (Tableau 8), observées avec l'un des composants de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation, ne sont indiquées ni dans les tableaux précédents ni dans le texte et pourraient se produire avec la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation. Pour des renseignements plus détaillés, consulter les monographies de produit des produits contenant du travoprost ou du maléate de timolol

Tableau 8 - Autres réactions indésirables^a observées précédemment avec l'un des composants individuels et qui pourraient se produire avec la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation

	Travoprost	Timolol
CSO MedDRA^b	TP MedDRA^c	TP MedDRA
Troubles du métabolisme et de la nutrition	-	hypoglycémie
Troubles psychiatriques	-	dépression
Troubles du système nerveux	-	accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, myasthénie grave, syncope, paresthésie
Troubles oculaires	follicules conjonctivaux, trouble conjonctival, œdème maculaire, uvéite	trouble de la cornée, diplopie, ptose des paupières
Troubles cardiaques	-	arythmie, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, palpitations
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	asthme	congestion nasale, insuffisance respiratoire

Troubles gastro-intestinaux	-	diarrhée, nausées
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		alopécie, éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-	asthénie, douleur thoracique

^aRéactions indésirables codées en utilisant MedDRA version 8.0

^bCSO = Classe de système/organe

^cTP = terme préférentiel

8.4 Résultats de laboratoire anormales : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Aucune évaluation en laboratoire clinique n'a été effectuée pour l'analyse de l'innocuité durant le développement clinique de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation ou la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Les réactions indésirables en laboratoire clinique présentées au Tableau 8 reposent sur les comptes rendus des patients.

8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les solutions ophtalmiques contenant les composants individuels, travoprost à 0,004 % et timolol (comme maléate de timolol) à 0,1 %, 0,25 % et 0,5 %, sont approuvées dans de nombreux pays. D'après une revue des rapports spontanés d'événements indésirables après la commercialisation, les solutions de travoprost et de maléate de timolol sont bien tolérées et sont sécuritaires lorsqu'elles sont utilisées telles qu'indiquées.

Aucun cas de problème d'innocuité n'a été identifié jusqu'à présent en post-commercialisation depuis 2006 avec la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Aucun renseignement important n'a été reçu concernant l'innocuité de produits contenant du travoprost 0,04 mg/mL/du timolol 5 mg/mL. Les événements indésirables, peut-être associés à l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, qui ont été signalés, sont en général des effets oculaires locaux non graves, conformément au profil d'innocuité connu du produit et de ses composants individuels.

Les réactions oculaires locales le plus fréquemment signalées étaient l'hyperémie, la douleur et l'irritation. Ces effets oculaires sont des événements prévisibles associés à l'utilisation des solutions ophtalmiques de travoprost/de maléate de timolol. On a aussi signalé des réactions oculaires inattendues, comme le trouble du corps ciliaire et l'exophtalmie. Il peut s'agir d'événements isolés, dont on devrait peut-être aussi chercher l'origine dans l'effet d'un médicament concomitant et/ou d'une maladie intercurrente. D'autres événements inattendus, comme l'hyperpigmentation de l'iris et la diplopie, sont des événements prévisibles qui accompagnent respectivement le travoprost et le timolol.

L'analyse des événements spontanés jusqu'à présent ne révèle aucun résultat nouveau ou potentiellement important concernant l'innocuité de l'utilisation ophtalmique de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. En outre, on n'a décelé aucune toxicité non identifiée jusqu'à présent ni aucun changement dans les caractéristiques des réactions connues au produit ou à ses composants individuels.

L'expérience post-commercialisation depuis 2011 n'a identifié jusqu'à présent aucun cas préoccupant mettant en cause l'innocuité de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation. Les événements oculaires indésirables signalés, peut-être associés à l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation, sont en général des effets locaux, non graves, conformes au profil d'innocuité connu du produit et de ses composants individuels. Les réactions oculaires locales le plus fréquemment signalées étaient l'hyperémie oculaire, l'irritation des yeux, la pigmentation des paupières et le prurit oculaire. Ces effets locaux sont prévisibles lors de l'utilisation ophtalmique des solutions de travoprost et de maléate de timolol.

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

Les rapports spontanés d'événements indésirables fournissent fréquemment des données incomplètes; ils ne constituent donc pas nécessairement une admission que l'événement a été causé ou favorisé par la solution de travoprost ou par la solution de timolol.

D'autres réactions indésirables ont été signalées, soit lors d'études cliniques ultérieures, soit dans des rapports spontanés après la commercialisation, après l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation ou de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation, en particulier :

Troubles oculaires : trichasis; approfondissement du sillon palpébral; hyperpigmentation de l'iris;

Troubles gastro-intestinaux : dysgueusie;

Troubles psychiatriques : hallucinations, dépression

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie;

Troubles vasculaires : œdème périphérique;

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol.

On a signalé une potentialisation du bêtablocage systémique (p.-ex., diminution de la fréquence cardiaque, dépression) durant un traitement associant des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6 (p. ex., quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.

Il existe une possibilité d'effets additifs produisant une hypotension et/ou une bradycardie masquée lors de l'administration d'une solution ophtalmique de bêtabloquant en même temps que l'administration orale d'inhibiteurs des canaux calciques, de bêtabloquants, d'antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des glucosides digitaliques ou des parasymphomimétiques.

9.3 Interactions médicament-médicament

Bêtabloquants: Il convient de surveiller les patients qui reçoivent en même temps un bêtabloquant par voie orale et la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol, pour déceler les effets additifs potentiels du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques tant sur la pression générale que sur la PIO. L'utilisation concomitante de deux bêtabloquants topiques n'est pas recommandée.

Inhibiteurs calciques: Il convient d'être prudent dans l'administration concomitante de bêtabloquants, comme le timolol de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol, et d'inhibiteurs calciques oraux ou intraveineux, en raison de troubles possibles de la conduction auriculo-ventriculaire, d'insuffisance ventriculaire gauche et d'hypotension. La co-administration devrait être évitée chez les patients dont la fonction cardiaque est altérée.

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

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

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

Clonidine: Les bêtabloquants oraux peuvent exacerber l'hypertension rebond qui peut faire suite au retrait de la clonidine. On n'a signalé aucun cas d'exacerbation de l'hypertension rebond dans le cas du maléate de timolol ophtalmique .

Adrénaline injectable: Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anaphylaxie.

Dépresseurs du SNC : La possibilité d'un effet additif ou potentialisant de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec les dépresseurs du SNC (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques) devrait être envisagée.

Antidépresseurs tricycliques : On a signalé que les antidépresseurs tricycliques atténuent les effets hypotenseurs de la clonidine administrée par la voie générale. On ignore si l'utilisation concomitante de ces agents avec la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol peut interférer avec son effet d'abaissement de la PIO.

On ne dispose d'aucune donnée sur le taux des catécholamines circulantes après l'instillation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol. Toutefois, il est conseillé d'être prudent dans le cas des patients prenant des antidépresseurs tricycliques, parce que ceux-ci peuvent affecter le métabolisme et l'absorption des amines circulantes.

Adrénaline : On a signalé des cas occasionnels de mydriase résultant de l'utilisation concomitante du maléate de timolol et de l'adrénaline.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Sandoz Travoprost / Timolol PQ comporte deux ingrédients actifs, le travoprost et le maléate de timolol, qui tous deux abaissent la pression intra-oculaire (PIO) par des mécanismes complémentaires.

Sous sa forme d'acide libre, le travoprost est un agoniste hautement sélectif des récepteurs prostanoïdes FP. On a montré qu'il réduisait la PIO en augmentant les écoulements uvéoscléral et ordinaire. La réduction de la PIO commence dans les deux heures environ suivant l'administration et l'effet maximum est atteint au bout de 12 heures. Une seule dose suffit à maintenir un abaissement notable de la PIO pendant une période dépassant 24 heures. Des observations répétées au cours d'une année indiquent que l'effet d'abaissement de la PIO par le travoprost est bien maintenu.

Le maléate de timolol est un inhibiteur (non sélectif) des récepteurs bêta₁ et bêta₂ adrénergiques et est pratiquement dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque, d'action dépressive directe sur le myocarde ou d'action anesthésique locale (stabilisation de membrane). Le mécanisme exact de l'action hypotensive oculaire du timolol n'est pas complètement élucidé. Des études de tonographie et de fluorophotométrie chez l'homme suggèrent que son action prédominante est reliée à une réduction de la formation de l'humeur aqueuse. Toutefois, on a aussi observé dans certaines études une légère augmentation de la facilité d'écoulement. La réduction de la PIO par le timolol commence habituellement dans les 30 minutes suivant l'administration d'une dose unique. L'effet maximum est atteint en général en une heure ou deux et une dose unique peut maintenir un abaissement notable de la PIO pendant 24 heures. Des observations répétées au cours d'une période d'un an indiquent que l'effet d'abaissement de la PIO par le timolol est bien maintenu.

10.2 Pharmacodynamie

Pharmacologie animale

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

Pharmacologie clinique

Les composants actifs de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation, le travoprost et le maléate de timolol, sont des agents thérapeutiques approuvés pour réduire la PIO élevée chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire, chacun avec son propre mécanisme d'action. La solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation produit une réduction moyenne de la PIO plus importante que celle obtenue avec la solution ophtalmique travoprost 0.004% ou avec la solution ophtalmique de timolol 0,5 %, utilisées seuls.

Lorsqu'elle est instillée dans l'œil, la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation a pour effet de réduire la PIO, que celle-ci soit élevée ou normale, qu'il y ait ou non un glaucome. La PIO élevée est un facteur de risque important dans la pathogenèse de la perte de champ visuel associée au glaucome. Plus la PIO est élevée, plus grande est la probabilité d'une perte de champ visuel due au glaucome et d'une lésion du nerf optique. L'étude AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) a établi que la PIO élevée constituait un facteur de risque positif de perte de champ visuel associée au glaucome. Les chercheurs ont constaté que, lorsque la PIO était inférieure à 18 mm Hg à toutes les visites, la perte de champ visuel pendant la période de surveillance de 6 ans était légère ou nulle.

10.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique animale

POLYQUAD* : Administré par voie orale, POLYQUAD* est mal absorbé par le tractus gastro-intestinal du rat. Une étude a montré que 0,9 % seulement d'une dose orale de POLYQUAD* se retrouve dans le sang du rat. Administré par voie intraveineuse, POLYQUAD* semble être éliminé dans la cinétique multiphasique du plasma avec une demi-vie moyenne pour la phase terminale de $5,21 \pm 2,21$ heures.

Association travoprost/timolol : Chez le lapin, après une seule administration oculaire topique de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation ou de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, les concentrations de travoprost sous forme d'acide libre dans l'humeur aqueuse et dans l'iris-corps ciliaire augmentent lentement, atteignant une valeur maximum une ou deux heures après l'administration, pour diminuer ensuite lentement. Six heures après l'administration, la concentration moyenne du travoprost sous forme d'acide libre dans ces tissus oculaires était toujours >1 ng/g. Par contre, chez ces lapins traités soit avec la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation soit la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, la concentration de timolol dans l'humeur aqueuse et dans l'iris-corps ciliaire augmentait rapidement dès l'administration et atteignait la valeur maximum en 30 minutes environ.

On a montré, après administration oculaire topique chez le lapin, que la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation avait une biodisponibilité oculaire supérieure, pour le timolol et pour AL-5848, à celle de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Les différences étaient peu importantes dans le cas de la conjonctive bulbaire.

Après une seule administration topique bilatérale, la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation se traduisait par une exposition notablement plus élevée aux ingrédients actifs, le timolol et AL-5848, dans tous les tissus oculaires, comparée à l'exposition à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation chez les lapins mâles (Figure 1 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). L'augmentation, mesurée par l'ASC_{0-6h} moyenne était de 1,3 environ pour le timolol et de 1,3 à 1,7 pour AL-5848, avec la signification statistique ($P < 0,05$). L'exposition plasmatique au timolol (selon C_{max} et ASC) et au travoprost sous forme d'acide libre (selon C_{max}) était supérieure pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation par rapport à la solution ophtalmique

de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation (Table **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**9). On ne dispose d'aucune donnée de distribution oculaire concernant les femelles.

Figure 1: Comparaison de l'ASC_{0-6h} moyenne du timolol (côté gauche) et du travoprost sous forme d'acide libre (côté droit) dans différents tissus oculaires chez des lapins mâles traités par une dose oculaire topique unique de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation (identifié comme travoprost / timolol / POLYQUAD* dans les légendes) et valeurs correspondantes chez des lapins mâles traités par une dose oculaire topique unique de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation

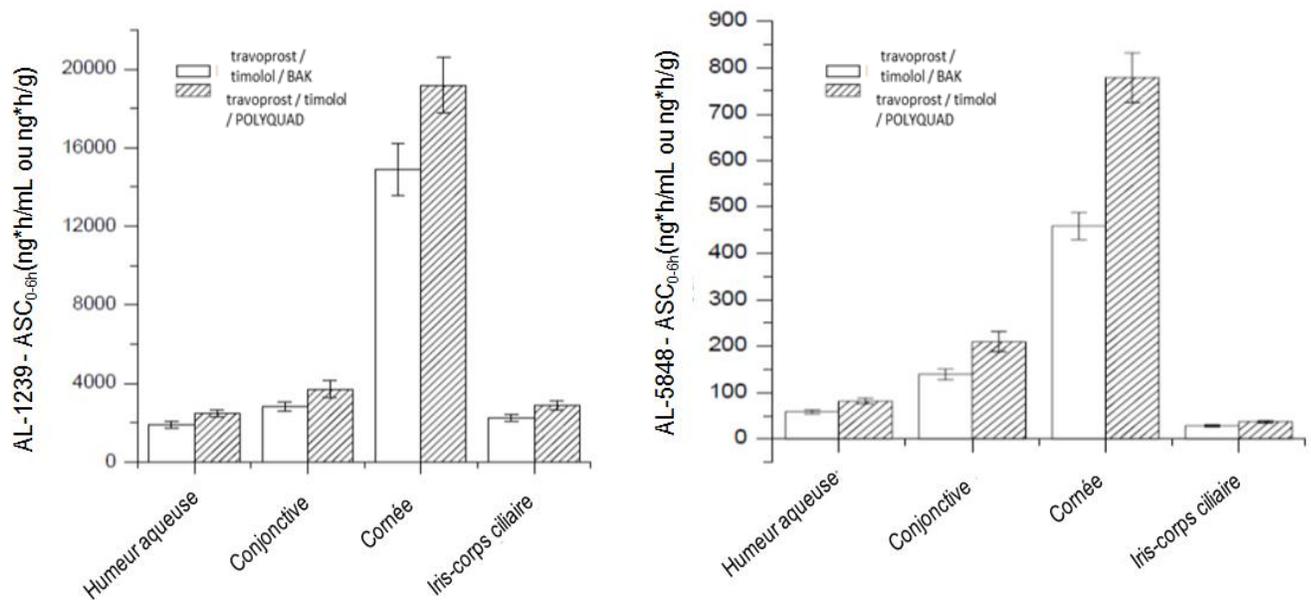


Tableau 9 - L'exposition générale (C_{max} et ASC) à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation au jour 1 et au jour 90 était constamment supérieure à l'exposition à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation chez les lapins mâles (n = 4)

Paramètre pharmacocinétique	Traitement (N = 4)	Timolol		AL-5848	
		Jour 1	Jour 90	Jour 1	Jour 90
C _{max} moyenne (ng/mL)	travoprost / timolol / POLYQUAD*	15,7	11,0	0,085	0.046
	travoprost / timolol / BAK	8,3	7,1	0,033	0.025
% d'augmentation de la C _{max} moyenne (travoprost / timolol / POLYQUAD* vs. travoprost / timolol / BAK)		90,1	55,1	153,3	85,4

travoprost / timolol / BAK)					
ASC _{0-3h} moyenne (ng*h/mL)	Traitement (N = 4)	Timolol		AL-5848	
		Jour 1	Jour 90	Jour 1	Jour 90
		travoprost / timolol / POLYQUAD*	17,2	13,5	n.a.
travoprost / timolol / BAK*	10,1	10,2	n.a.	n.a.	
% d'augmentation de l'ASC _{0-3h} moyenne (travoprost / timolol / POLYQUAD* vs. travoprost / timolol / BAK)		70,3	32,4	n.a.	n.a.

n.a. = non analysé

Pharmacocinétique clinique

On a procédé à l'administration oculaire topique des solutions ophtalmiques de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation et de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation une fois par jour pendant 5 jours à des sujets en bonne santé (C-09-009, N = 24), dans le cadre d'une étude croisée randomisée avec inversion de traitement, pour évaluer la pharmacocinétique plasmatique en régime stationnaire du travoprost sous forme d'acide libre et du timolol.

Après l'administration oculaire topique de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation ou de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, le timolol était rapidement absorbé dans la circulation. La concentration plasmatique maximum du timolol était atteinte en moyenne dans les 30 minutes environ pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation et dans l'heure pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation. Après une seule administration de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation ou de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, le timolol plasmatique était ensuite éliminé, avec une demi-vie moyenne de $5,16 \pm 2,39$ heures ou de $4,71 \pm 2,15$ heures respectivement. La demi-vie moyenne du timolol plasmatique en régime stationnaire était de $5,38 \pm 1,93$ heures et de $5,41 \pm 1,94$ heures respectivement après administration de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation ou de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation.

Pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation, non seulement la concentration plasmatique de timolol atteignait un maximum nettement plus tard, mais en outre le niveau d'exposition au timolol plasmatique, mesuré par la C_{max} et l'ASC_{0-tfinal} moyennes, était aussi constamment supérieur à celui de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation en régime stationnaire. Les C_{max} du timolol plasmatique étaient de $1,34 \pm 0,584$ ng/mL et de $1,11 \pm 0,570$ ng/mL respectivement pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, tandis que les ASC_{0-tfinal} en régime stationnaire étaient de $7,38 \pm 3,53$ ng*h/mL et de $6,25 \pm 2,57$

ng*h/mL respectivement pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Si on la compare à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, l'exposition générale au timolol (mesurée par les valeurs de C_{max} plasmatique moyennes traitées par la méthode des moindres carrés, avec transformation logarithmique naturelle) après l'administration de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation était de 4 % et de 23 % plus élevée respectivement après une dose unique et en régime stationnaire. Une tendance similaire a été observée dans le cas de l' $ASC_{0-tfinal}$ plasmatique (rapport moyen des moindres carrés, avec transformation logarithmique naturelle) après l'administration de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation qui était de 18 % et de 16 % plus élevée respectivement après une dose unique et en régime stationnaire, comparée à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Toutefois, dans cette étude croisée de deux périodes, on n'a observé une telle différence de C_{max} et d' $ASC_{0-tfinal}$ pour le timolol entre la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation que durant la deuxième période de traitement, alors que la C_{max} et l' $ASC_{0-tfinal}$ du timolol plasmatique (mesurées par moyennes des moindres carrés, avec transformation logarithmique naturelle) étaient respectivement de 25 % à 55 % plus élevées ou de 62 % à 77 % plus élevées pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation que pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Il était impossible de déterminer avec certitude la grandeur réelle de la différence de biodisponibilité entre les deux formulations, car l'étude n'avait pas une puissance suffisante pour déterminer la bioéquivalence. On a aussi observé constamment une exposition oculaire et générale plus élevée aux ingrédients actifs durant le traitement par la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation que durant le traitement par la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation lors des trois études chez le lapin après administration oculaire topique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE Pharmacocinétique, Pharmacocinétique animale).

Pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, on a observé une différence dans l'exposition générale au timolol entre les sexes, les femmes présentant des valeurs moyennes de la C_{max} et de la $ASC_{0-\infty}$ plus élevées que les hommes. L'ampleur de la différence entre les sexes pour chacune de ces formulations ne peut être évaluée dans le cadre de l'étude, dont la puissance statistique est insuffisante.

Absorption : Après administration oculaire topique de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation, le travoprost et le timolol sont absorbés à travers la cornée. Le travoprost subit une hydrolyse rapide de la fonction ester dans la cornée qui le transforme en acide libre (AL5848), sa forme active. C'est sous cette forme que le travoprost passe dans l'œil et dans la circulation générale.

Dans le cadre d'une étude de phase 1 de deux périodes avec permutation, portant sur des sujets en bonne santé, l'étude C-09-009, on a comparé la pharmacocinétique plasmatique des ingrédients actifs, le timolol et AL-5848, entre la solution ophtalmique de travoprost et de

maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation après administration oculaire topique. L'absorption et l'élimination générales d'AL-5848 étaient en général rapides, avec un T_{max} de 10 à 30 minutes pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Le $T_{1/2}$ allait de 0,46 à 0,82 heure pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et de 0,60 à 2,06 heures pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation.

Dans l'étude C-09-009, le timolol était aussi rapidement absorbé dans la circulation générale, avec un T_{max} approximatif de 30 minutes et de 1 heure pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation et la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation respectivement. Le degré d'exposition au timolol plasmatique (selon la C_{max} et l' $ASC_{0-tfinal}$) pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation était notablement plus élevé en régime stationnaire (C_{max} et $ASC_{0-tfinal}$, 23 % et 16 % plus élevée respectivement) par rapport à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Le timolol plasmatique était éliminé avec une demi-vie de 5 heures environ, tant pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation que pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, en régime stationnaire .

La concentration plasmatique nettement plus élevée du timolol chez l'humain lors de l'étude de phase 1 (étude C-09-009) est conforme aux observations des études pharmacocinétiques chez le lapin, où la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation s'accompagne d'une exposition plus élevée au timolol dans le plasma et dans d'autres tissus oculaires par rapport à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, après une seule administration oculaire topique bilatérale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Pharmacocinétique animale).

Distribution : Chez l'humain, on peut encore mesurer le timolol dans l'humeur aqueuse 12 heures après l'administration oculaire topique du timolol (étude C-02-35).

Chez le lapin, après une administration oculaire topique unique de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation ou de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, la concentration de travoprost sous forme d'acide libre dans l'humeur aqueuse et dans l'iris-corps ciliaire atteint la valeur maximum 1 ou 2 heures après l'administration et reste supérieur à 1 ng/g à 6 heures. Par contre, la concentration de timolol dans ces tissus oculaires augmente immédiatement après l'administration, atteint un maximum après 30 minutes environ et diminue jusqu'à une valeur ne dépassant pas 10 ng/g dans l'humeur aqueuse et comprise entre 10 et 30 ng/g dans l'iris-corps ciliaire à 6 heures.

Les études chez le lapin montrent que, après une dose oculaire topique unique, l'exposition au timolol et au travoprost sous forme d'acide libre dans tous les tissus oculaires était supérieure dans le cas de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation que dans celui de la solution ophtalmique de

travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Pour le timolol, la différence n'était pas statistiquement significative pour la conjonctive bulbaire (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Pharmacocinétique animale).

Métabolisme : Le travoprost, promédicament de type ester isopropylique, est hydrolysé par des estérases de la cornée en acide libre pharmacologiquement actif. Dans la circulation, le travoprost sous forme d'acide libre est systématiquement métabolisé en métabolites inactifs par bêta-oxydation de la chaîne latérale d'acide carboxylique, pour donner les analogues 1,2-dinor et 1,2,3,4-tétrananor, par oxydation de la portion 15-hydroxyl, ainsi que par réduction de la double liaison 13,14 chez les primates. On n'a noté aucune différence de concentration plasmatique entre les jours 1 et 3, ce qui indique que l'état stationnaire était atteint rapidement et qu'il n'y avait pas d'accumulation.

Chez l'humain, le timolol est métabolisé principalement selon deux voies faisant intervenir une oxydation avec ouverture du cycle morpholine. Une voie produit une chaîne latérale éthanolamine sur le cycle thiadiazole et l'autre produit une chaîne latérale éthanolique sur l'azote de la morpholine et une deuxième chaîne latérale similaire, avec un groupe carbonyl, adjacent à l'azote.

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

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (<18 ans) : L'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol chez les patients de moins de 18 ans n'est pas recommandée actuellement. L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol chez ces patients n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans) : On n'a observé aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés et les autres patients adultes.

Grossesse et allaitement: Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec travoprost ont montré une toxicité pour la reproduction (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement). Le travoprost ayant des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/le nouveau-né, la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol est contre-indiqué durant la grossesse et chez les femmes qui envisagent de concevoir (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les prostaglandines étant biologiquement actives et pouvant être absorbées à travers la peau, on recommande aux femmes enceintes ou qui tentent de concevoir de prendre des précautions appropriées pour éviter l'exposition directe au contenu de la bouteille. En cas de contact accidentel avec le contenu de la bouteille, nettoyer immédiatement et complètement la zone exposée avec de l'eau et du savon.

Le maléate de timolol a été décelé dans le lait maternel après l'administration orale et ophtalmique du médicament. On a montré lors des études chez l'animal que le travoprost était excrété dans le lait; toutefois, on ignore si le travoprost et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Étant donné le potentiel de réactions indésirables graves au maléate de timolol ou au travoprost chez les nourrissons, il convient de décider, soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 2° C et 25° C. La réfrigération n'est pas nécessaire. Ranger le produit hors de la vue et de la portée des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

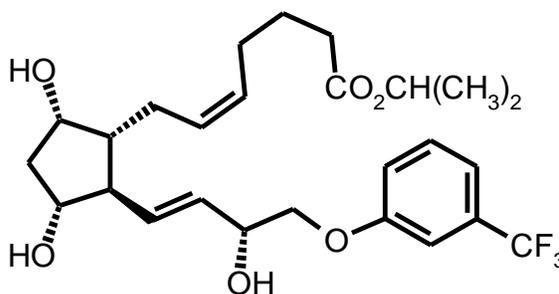
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

La solution ophtalmique Sandoz Travoprost / Timolol PQ est une association d'un analogue de prostaglandine topique et d'un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques topique.

Substance pharmaceutique

Nom propre :	travoprost
Nom chimique :	[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-acide hepténoïque, 1- méthyléthyl ester
Formule et masse moléculaire :	C ₂₆ H ₃₅ F ₃ O ₆ 500,56

Formule de structure :



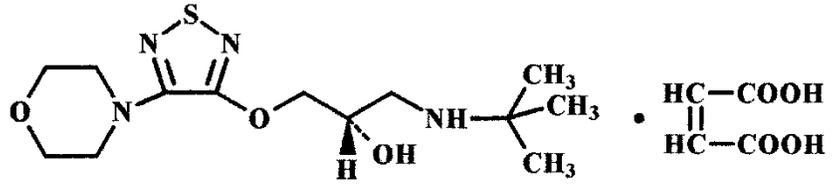
Propriétés physicochimiques:

Description :	Le travoprost est une huile transparente, d'incolore à jaune pâle
Solubilité :	Très soluble dans l'acétonitrile, le méthanol, l'octanol et le chloroforme. Pratiquement insoluble dans l'eau.

Substance pharmaceutique

Nom propre :	maléate de timolol
Nom chimique :	(-)-1-(<i>tert</i> -butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol maléate (1:1) (sel)
Formule et masse moléculaire :	C ₁₃ H ₂₄ N ₄ O ₃ S•C ₄ H ₄ O ₄ 432,49

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques:

Description :

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

Solubilité :

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques des études

Deux études d'innocuité et d'efficacité de phase III (C-07-64/C-08-08) et une étude d'innocuité de longue durée (C-09-032) ont été menées pour établir que la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation avait une efficacité équivalente à celle de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, avec le même profil d'innocuité global, indépendamment de l'agent de conservation utilisé. En outre, 5 études cliniques multicentriques, contrôlées, randomisées, à double insu et à groupes parallèles avaient été effectuées à l'origine pour évaluer l'efficacité et l'innocuité cliniques de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation.

la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation: Les deux études **C-07-64** et **C-08-08** étaient des études cliniques multicentriques, randomisées, à double insu et à groupes parallèles. Ces études étaient identiques en conception et il était prévu de les combiner en une seule analyse.

Les données d'efficacité et d'innocuité étaient recueillies à la semaine 2 et à la semaine 6 et la PIO était mesurée à 9 heures, à 11 heures et à 16 heures. Les mesures de la PIO en différents points à chaque visite sont importantes pour évaluer la PIO durant toute la journée, car on a montré que les fortes variations de la PIO s'accompagnent d'une progression des défauts de champ visuel. Tous les patients inscrits étaient suivis pendant 6 semaines au maximum. L'efficacité primaire reposait sur les mesures de PIO moyenne groupées, englobant toutes les visites et tous les points de mesure.

la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation : Cinq études cliniques multicentriques, contrôlées, randomisées, à double insu, avec groupes parallèles, ont été menées pour évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation.

Étude C-02-03 : Une étude (C-02-03) a comparé la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation administré une fois par jour, le matin, à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent

de conservation administré une fois par jour, le soir, au cours d'une période de 6 semaines. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient avoir un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire diagnostiqués et devaient être traités par au moins un médicament abaisseur de la PIO. Le paramètre d'efficacité primaire était une évaluation de la PIO moyenne aux points de mesure de 9 h, 11 h et 16 h à la semaine 2 et à la semaine 6. Les deux schémas d'administration devaient être déclarés équivalents si les limites des intervalles de confiance se trouvaient à moins de $\pm 2,5$ mm Hg. Les évaluations d'innocuité comprenaient : acuité visuelle, signes oculaires (cornée, iris/chambre antérieure, cristallin, cellules dans l'humeur aqueuse et diffusion de lumière), hyperémie oculaire, paramètres de fond à pupille dilatée (vitré, rétine/macula/choroïde et nerf optique) et paramètres cardio-vasculaires (pouls, pressions systolique et diastolique).

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

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

Études C-01-70 et C-02-41: Deux études de 3 mois (C-01-70 et C-02-41) étaient conçues pour comparer l'efficacité d'abaissement de la PIO et l'innocuité de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation et celles de l'administration concomitante de la solution travoprost 0.004% et de timolol 0,5 % chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire. Les deux études étaient de type multicentrique, à double insu, avec groupes parallèles. Les deux groupes de traitement étaient : 1) la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation administré une fois par jour le matin et 2) une solution de timolol 0,5 % administrée une fois par jour le matin plus la solution travoprost 0.004% administré une fois par jour le soir. Les schémas d'administration étaient déclarés équivalents si les limites d'intervalle de confiance se trouvaient à moins de $\pm 1,5$ mm Hg. Étude C-02-41 comportait un troisième groupe de traitement, le timolol 0,5 % administré deux fois par jour. Les patients participants à l'étude pouvaient avoir suivi antérieurement un traitement d'abaissement de la PIO ou ne prendre aucun médicament. Le paramètre d'efficacité primaire était l'évaluation de la PIO moyenne aux points de mesure 8 h, 10 h et 16 h à la semaine 2, à la semaine 6 et au mois 3. Une étude planifiée de prolongation de 3 mois, à l'insu, comprenait une visite au mois 6 pour un contrôle supplémentaire de l'innocuité.

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

Étude C-02-28: L'innocuité à long terme de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation a été évaluée dans le cadre d'une étude de douze mois (C-02-28) comparant la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation et la solution ophtalmique de latanoprost 0,005 % / timolol 0,5 %) chez 407 patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire. Les évaluations d'innocuité comprenaient l'acuité visuelle, les signes oculaires (cornée, iris/chambre antérieure, cristallin, cellules aqueuses et diffusion de lumière), l'hyperémie oculaire, des paramètres de fond à pupille dilatée (vitré, rétine/macula/choroïde et nerf optique), photographie de l'iris / des cils, paramètres cardio-vasculaires (pouls, pressions systolique et diastolique) et champs visuels.

14.2 Résultats des études

Les études C-07-64 et C-08-08 : L'efficacité d'abaissement de la PIO de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et celle de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation étaient statistiquement équivalentes.

Les réductions de la PIO moyenne par rapport à la base pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation étaient cliniquement pertinentes et statistiquement significatives pour toutes les mesures. Les réductions de la PIO moyenne allaient de 7,5 à 8,3 mm Hg pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et de 8,1 à 8,5 mm Hg pour la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation dans l'analyse per protocole et dans l'analyse en intention de traiter lorsqu'elles étaient évaluées aux visites et aux temps de mesure individuels.

Les réductions maximums de la PIO moyenne dans le groupe de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et dans celui de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation étaient respectivement de 8,3 mm Hg à la semaine 6, à 9 heures, pour les données en intention de traiter, et de 8,5 mm Hg à la semaine 2, à 16 heures, pour les données per protocole, ce qui correspond à une réduction approximative de la PIO de 34 % dans chaque groupe.

On a observé des différences statistiquement significatives à la semaine 2, lors de la visite de 16 heures ($p = 0,0488$) et à la semaine 6, lors de la visite de 11 heures ($p = 0,0155$). Toutefois, les différences d'abaissement de la PIO entre la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation et la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation à la semaine 2, à 16 heures, était de 0,6 mm Hg et, à la semaine 6, à 11 heures, était de 0,7 mm Hg, valeurs qui ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Les limites de l'intervalle de confiance pour les différences entre groupes de traitement pour les réductions de la PIO moyenne était située à $\pm 1,5$ mm Hg aux 6 visites et à tous les temps de mesure (Tableau 10).

Tableau 10 - Comparaison des variations de la PIO moyenne par rapport à la base (mm Hg) - Études C-07-64 et C-08-08 combinées (données per protocole)

	Base ^a			Groupés	Combinés			Semaine 2			Semaine 6		
	9 h	11 h	16 h		9 h	11 h	16 h	9 h	11 h	16 h	9 h	11 h	16 h
Travoprost / timolol / POLYQUAD*													
Moyenne	25,9	25,2	24,5	-8,0	-8,2	-7,7	-7,9	-8,2	-8,0	-7,9	-8,2	-7,5	-7,9
N	188	188	188	188	188	188	188	187	188	188	179	180	179
Travoprost / timolol / BAK													
Moyenne	25,8	24,9	24,2	-8,4	-8,4	-8,2	-8,4	-8,4	-8,3	-8,5	-8,4	-8,2	-8,3
N	184	184	184	183	183	181	181	183	180	181	176	176	177
Différence	0,2	0,3	0,3	0,4	0,2	0,5	0,5	0,2	0,3	0,6	0,2	0,7	0,4
Valeur de p	0,5756	0,3355	0,2292	0,0943	0,4005	0,0530	0,0677	0,4589	0,2973	0,0488	0,4437	0,0155	0,1906
IC 95 %, lim. sup.	0,7	0,8	0,9	0,8	0,7	1,0	1,0	0,8	0,8	1,1	0,8	1,2	0,9
IC 95 %, lim. inf.	-0,4	-0,3	-0,2	-0,1	-0,3	-0,0	-0,0	-0,3	-0,3	0,0	-0,3	0,1	-0,2

Travoprost / timolol / POLYQUAD* = travoprost 40 µg/mL + timolol 5 mg/mL (agent de conversion : POLYQUAD*)

Travoprost / timolol / BAK = travoprost 40 µg/mL + timolol 5 mg/mL (agent de conservation : chlorure de benzalkonium)

^a La base est la moyenne des deux visites d'admissibilité si les deux valeurs ne manquent pas, sinon on utilise la valeur non manquante des deux visites.

IC = Intervalle de confiance; lim. sup. = limite supérieure; lim. inf. = limite inférieure

Combinés = Résultats groupés de la semaine 2 et de la semaine 6

Groupés = Résultats groupés de tous les points de mesure de la semaine 2 et de la semaine 6

Estimations reposant sur les moyennes des moindres carrés utilisant une analyse de covariance par mesures répétées. Les estimations de base obtenues d'un "modèle séparé".

Les valeurs P et les intervalles de confiance étaient basées sur une analyse de covariance par mesures répétées.

Une mesure supplémentaire de l'abaissement de la PIO était évaluée par le pourcentage de patients dont la PIO diminuait durant le traitement au-dessous de 18 mm Hg, ce qui représente une réduction de près de 30 % par rapport à la valeur de base. Le pourcentage de patients dont la PIO est inférieure à 18 mm Hg ou dont la PIO était abaissée de 30 % ou plus à chaque visite allait de 60 % à 73 % dans le groupe de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et de 67 % à 73 % dans le groupe de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation lors de l'analyse per protocole.

On trouvera un résumé de toutes les réactions indésirables, oculaires et non oculaires, tirées des 7 études cliniques multicentriques portant sur la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation (2 études) ou sur la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation (5 études) dans la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES.

Étude C-02-03 : Les participants comprenaient 92 patients adultes (87 % avec un glaucome à angle ouvert, qui pouvait avoir une composante pigmentaire ou exfoliative, et 13 % avec une hypertension oculaire) dont la PIO moyenne à la base était de 25 à 27 mm Hg (après une période sans médicament pour éliminer un traitement antérieur abaissant la PIO). Les résultats de cette étude indiquent que l'efficacité d'abaissement de la PIO de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation est indépendante du moment de l'administration (le matin ou le soir), assurant un contrôle de la PIO cliniquement pertinent et équivalent durant toute la journée. Toutes les limites de confiance à 95 % bilatérales se trouvaient à moins de $\pm 2,5$ mm Hg. L'abaissement moyen de la PIO était compris entre 8 et 10 mm Hg, soit une réduction de la PIO par rapport à la base comprise entre 32 % et 38 %.

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

Tableau 1 - PIO moyenne (mm Hg) - administration le matin et administration le soir de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation (ensemble de données per protocole – Étude C-02-03)

	Semaine 2			Semaine 6		
	9 h	11 h	16 h	9 h	11 h	16 h
Administration de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol le matin	16,6	16,6	16,6	16,7	16,7	16,5
Administration de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol le soir	17,2	16,7	16,1	17,0	16,9	16,3
Différence	-0,6 ^a	-0,1 ^a	0,5 ^a	-0,3 ^a	-0,2 ^a	0,2 ^a
IC à 95 %, lim. sup.	0,9	1,3	2,0	1,1	1,3	1,7
IC à 95 %, lim. inf.	-2,0	-1,6	-1,0	-1,8	-1,7	-1,2

^avaleur de $p > 0,05$

Étude C-01-69 : Les participants comprenaient 263 patients adultes et âgés présentant un glaucome à angle ouvert (pouvant comporter une composante pigmentaire ou exfoliative) (69 %) ou une hypertension oculaire (31 %), avec une PIO moyenne à la base (après une période sans médicament suivant un traitement antérieur d'abaissement de la PIO, le cas échéant) de 27 à 30 mm Hg. Les résultats de cette étude indiquent que la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation produit une réduction de la PIO cliniquement pertinente et statistiquement significative, d'amplitude comprise entre environ 9 et 12 mm Hg, ce qui représente une réduction de la PIO de 32 % à 38 % par rapport à la base. L'abaissement de la PIO par la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, administrée une fois par jour le matin, était de 2 à 3 mm Hg plus important que celui obtenu avec la solution ophtalmique de timolol 0,5 %, administrée 2 fois par jour, et ce à toutes les visites et à tous les points de mesure; l'abaissement de la PIO par la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation était de 1 ou 2 mm Hg plus important que celui obtenu avec la solution travoprost 0.004% à tous les moments de la journée (Tableau 2). Cela est particulièrement évident au point de mesure crucial de 8 h 00, alors que la PIO est la plus élevée et que 24 heures se sont écoulées depuis la dernière dose de l'association fixe. Grâce à ses mécanismes d'action complémentaires (augmentation de l'écoulement uvéoscléral et suppression de la production d'humeur aqueuse), la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation produit une réduction de la PIO moyenne importante dans tous les sous- groupes démographiques.

Dans cette étude, 50 % des patients dont la PIO de base était comprise entre 27 et 30 mm Hg et qui recevaient la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation présentaient une PIO inférieure à 18 mm Hg en un point de mesure au moins, à chaque visite (Tableau 3).

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

Tableau 2 - PIO moyenne (mm Hg) - Comparaison de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation avec le timolol 0,5 % et avec la solution travoprost 0.004% (ensemble de données en intention de traiter – Étude C-01-69)

	Semaine 2			Semaine 6			Mois 3		
	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h
Travoprost / timolol / BAK	18,9	18,1	17,5	18,9	17,9	18,2	18,7	18,4	18,5
Timolol 0,5 %	21,3	20,4	20,2	20,6	20,0	19,8	20,8	19,9	20,1
Différence	-2,4 ^a	-2,2 ^a	-2,7 ^a	-1,7 ^a	-2,1 ^a	-1,7 ^a	-2,1 ^a	-1,5 ^a	-1,5 ^a
IC 95 % - Haut	-1,3	-1,1	-1,6	-0,5	-1,0	-0,6	-0,9	-0,4	-0,4
IC 95 % - Bas	-3,5	-3,3	-3,8	-2,8	-3,2	-2,8	-3,2	-2,6	-2,6
Travoprost / timolol /BAK	18,9	18,1	17,5	18,9	17,9	18,2	18,7	18,4	18,5
Travoprost 0.004%	20,5	18,9	18,7	20,3	19,2	18,7	20,5	19,3	18,9

Différence	-1,6 ^b	-0,8	-1,2 ^b	-1,4 ^b	-1,3 ^b	-0,5	-1,8 ^b	-1,0	-0,4
IC 95 %, lim. sup.	-0,5	0,4	-0,0	-0,3	-0,1	0,6	-0,6	0,2	0,8
IC 95 %, lim. inf.	-2,8	-1,9	-2,3	-2,5	-2,4	-1,6	-2,9	-2,1	-1,5

^ap < 0,05, Travoprost/timolol/BAK c. timolol 0,5 %

^bp < 0,05, Travoprost/timolol/BAK c. la solution travoprost 0.004%

Tableau 3 - Proportion de patients (%) dont la PIO est < 18 mm Hg en un point de mesure au moins de chaque visite (ensemble de données en intention de traiter – Étude C-01-69)

	Proportion de patients
Travoprost /timolol/BAK	50 %
Travoprost 0.004%	29 %
Timolol 0,5 %	23 %

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

Études C-01-70 et C-02-41: Les participants comprenaient respectivement 316 (Étude C-01-70) et 403 (Étude C-02-41) patients adultes et âgés présentant un glaucome à angle ouvert (qui pouvait inclure une composante pigmentaire ou exfoliative) (68 % pour C-01-70; 57 % pour C-02-41) ou une hypertension oculaire (32 % pour C-01-70; 43 % pour C-02-41), avec une PIO moyenne de base (suivant une période sans médicament après un traitement antérieur abaissant la PIO, le cas échéant) de 23 à 26 mm Hg. Les résultats des deux études indiquent que la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation produit un abaissement de la PIO similaire à celui de l'administration concomitante des solutions ophtalmiques travoprost 0.004% et de timolol 0,5 % et supérieur à celui du timolol 0,5 % administré deux fois par jour. Les différences de PIO moyenne entre les groupes de traitement étaient similaires dans les deux études et étaient comprises entre 0,1 et 1,1 mm Hg, démontrant la similitude de réduction de la PIO (voir Tableau 1414, Tableau 15 et Tableau 16).

Tableau 14 - PIO moyenne (mm Hg) - Comparaison de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation et de la solution Travoprost 0,004% + timolol 0,5 % pour test de non infériorité (ensemble de données per protocole – Étude C-01-70)

	Semaine 2			Semaine 6			Mois 3		
	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h
Travoprost/timolol/BAK	16,1	15,5	15,2	15,9	15,7	15,6	16,5	16,1	15,6
Travoprost 0,004% + timolol 0,5 %	16,0	15,2	14,8	15,8	14,8	14,7	16,1	15,1	14,8
Différence	0,1	0,3	0,5	0,1	1,0 ^a	0,9 ^a	0,5 ^a	0,9 ^a	0,8 ^a
IC 95 %, lim. sup.	0,7	0,9	1,1	0,7	1,6	1,5	1,1	1,6	1,5
IC 95 %, lim. inf.	-0,5	-0,4	-0,2	-0,5	0,3	0,3	-0,2	0,3	0,2

^ap < 0,05, solution Travoprost/timolol/BAK c. la solution Travoprost 0,004% + timolol 0,5 %

Tableau 15 - PIO moyenne (mm Hg) - Comparaison de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation et de la solution travoprost 0.004% + timolol 0,5 % pour test de non infériorité (ensemble de données per protocole – Étude C-02-41)

	Semaine 2			Semaine 6			Mois 3		
	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h
Travoprost/timolol/BAK	17,4	16,8	16,2	17,0	16,6	16,2	17,1	16,5	16,3
Travoprost 0,004 % + timolol 0,5 %	16,8	15,7	15,4	16,6	15,5	15,4	16,7	15,8	15,5
Différence	0,6	1,1 ^a	0,8 ^a	0,4	1,0 ^a	0,7 ^a	0,4	0,7	0,8 ^a
1C 95 %, lim. sup.	1,3	1,8	1,5	1,1	1,7	1,5	1,2	1,4	1,6
IC 95 %, lim. inf.	-0,1	-0,4	0,0	-0,4	0,3	0,0	-0,3	-0,1	0,1

^ap < 0,05, solution Travoprost/timolol/BAK c. la solution Travoprost 0,004% + timolol 0,5 %

Tableau 16 - PIO moyenne (mm Hg) - Comparaison de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation et du timolol 0,5 % pour test de non infériorité (ensemble de données en intention de traiter – Étude C-02-41)

	Semaine 2			Semaine 6			Mois 3		
	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h	8 h	10 h	16 h
Travoprost/timolol/BAK	17,5	16,8	16,2	17,0	16,6	16,2	17,2	16,5	16,4
Timolol 0,5 %	18,3	18,0	18,3	18,8	17,9	17,9	18,8	17,8	17,5
Différence	-0,9 ^a	-1,3 ^a	-2,1 ^a	-1,8 ^a	-1,3 ^a	-1,7 ^a	-1,6 ^a	-1,3 ^a	-1,2 ^a
IC 95 %, lim. sup.	-0,0	-0,4	-1,3	-0,9	-0,4	-0,8	-0,7	-0,5	-0,3
IC 95 %, lim. inf.	-1,7	-2,1	-3,0	-2,7	-2,2	-2,6	-2,4	-2,2	-2,0

^ap < 0,05 la solution Travoprost/timolol/BAK c. timolol 0,5 %

Dans ces études, 74 % environ des patients dont la PIO de base était comprise entre 23 et 26 mm Hg et qui recevaient la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation présentaient une PIO inférieure à 18 mm Hg en un point de mesure au moins de chaque visite.

Tableau 17 - Proportion de patients dont la PIO était < 18 mm Hg en un point de mesure au moins à chaque visite (ensembles de données en intention de traiter – Études C-01-70 et C-02-41)

	Proportion de patients		
	C-01-70	C-02-41	Combinées
Travoprost/timolol/BAK	79 %	70 %	74 %
Travoprost 0,004% + timolol 0,5 %	84 %	80 %	82 %
Timolol 0,5 %	---	52 %	---

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

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

Une analyse des données d'innocuité de 6 mois des études C-01-70 et C-02-41 a confirmé que la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation avait un profil d'innocuité acceptable et qu'aucune différence cliniquement pertinente n'avait été notée entre les résultats d'innocuité au mois 3 et au mois 6.

Dans toutes les études de 3 mois, les patients traités par la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation ont obtenu une réduction soutenue de la PIO après deux semaines de traitement et la réduction de la PIO s'est maintenue pendant les 3 mois.

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

Étude C-02-28: Les réactions indésirables oculaires les plus fréquentes avec la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation dans l'étude C-02-28 comprenaient : hyperémie oculaire (31 patients; 15,0 %), prurit oculaire (14 patients; 6,8 %), gêne oculaire (9 patients; 4,3 %), changements des caractéristiques des cils (5 patients; 2,4 %), sécheresse oculaire (4 patients; 1,9 %) et douleur oculaire (3 patients; 1,4 %). L'augmentation de la pigmentation de l'iris se produisait avec une incidence de 2,4 % (4 patients) (voir Tableau 4 dans la section EFFETS INDÉSIRABLES). La réaction indésirable non

oculaire la plus fréquente était la décoloration de la peau, se produisant chez 2 patients (1,0 %). Toutes les autres réactions indésirables non oculaires (allergie, asthme, étourdissements, dyspnée, hypertension et toux accentuée) se sont produites chez 1 patient chaque (0,5 %).

En résumé : Une analyse des données d'innocuité pour l'ensemble des études indique que la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation est bien tolérée, avec un profil d'innocuité similaire à celui obtenu avec l'administration concomitante de la solution travoprost 0,004% et de timolol 0,5 %. Les études menées avec les composants de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation montrent que l'effet d'abaissement de la PIO du travoprost et du timolol s'est bien maintenu au cours d'une période d'une année. Les réactions indésirables associées à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation étaient en accord avec celles signalées précédemment pour la solution ophtalmique de travoprost 0,004% et/ou pour de timolol 0,5 %.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

TOXICOLOGIE GÉNÉRALE

Toxicité à dose unique

Association travoprost/timolol : La solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation était bien toléré chez l'animal après l'administration oculaire topique d'une forte dose. L'administration oculaire topique d'une goutte de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation dans chaque œil toutes les 30 minutes, pour un total de 10 doses, en une journée, n'a causé qu'une congestion de la conjonctive et un inconfort minimums. Ce résultat est similaire à celui obtenu avec de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation dans le même système expérimental. Toutefois, aucune comparaison directe des toxicités oculaires aiguës n'a été menée entre la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation. Aucune étude de dose unique par voie générale n'a été faite avec l'association.

La faible biodisponibilité orale du travoprost diminue le risque en cas d'ingestion accidentelle. Le timolol est biodisponible par voie orale, mais il a un potentiel de toxicité faible (sa DL₅₀ orale est voisine de 1 000 mg/kg chez la souris et chez le rat).

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

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

Timolol : Des études de doses orales aiguës ont établi pour le timolol une DL₅₀ voisine de 1000 mg/kg chez la souris et chez le rat. Les observations cliniques les plus fréquentes étaient une diminution d'activité et une bradypnée. Des études d'interaction orale aiguë chez des souris, auxquelles le maléate de timolol était administré avec du probénécide, du méthyl dopa, de l'hydralazine, de l'hydrochlorothiazide ou dutoibutamide, ont montré que ces médicaments n'avaient aucun effet sur la toxicité du maléate de timolol. Le maléate de timolol n'avait aucun effet sur l'hypoprothrombinémie induite par la bishydroxycoumarine chez le chien.

POLYQUAD* : La toxicité du POLYQUAD* chez l'animal semble faible après administration oculaire topique ou orale. L'administration d'une dose oculaire topique unique de POLYQUAD* (32 000 fois plus élevée que celle utilisée dans la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation) était bien tolérée chez le lapin. Chez le rat, la production momentanée de selles molles et de diarrhée était l'observation la plus fréquente après l'administration orale d'une dose unique de 1000 mg/kg de POLYQUAD*. On estime que la dose sans effet indésirable observé (DSEIO) de POLYQUAD* chez le rat est de 100 mg/kg. Chez le rat, la DL₅₀ de POLYQUAD* administré oralement est supérieure à 1000 mg/kg. Chez la souris, la dose maximum tolérée (DMT) de POLYQUAD* est estimée à 5000 mg/kg.

Toxicité à doses répétées

Association travoprost/timolol : De manière similaire à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK* comme agent de conservation, la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation semble bien toléré chez l'animal après l'administration répétée de doses oculaires topiques.

Une étude oculaire topique de 3 mois de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation a été menée chez le lapin pigmenté. Des groupes de l'étude ont été exposés à l'excipient de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation, à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et à la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation, 3 fois par jour. Aucune différence n'a été identifiée entre la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation et la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation en ce qui concerne la toxicité.

Toutes les substances testées étaient bien tolérées. Les observations au biomicroscope des yeux des lapins témoins et des lapins traités par les substances testées étaient limitées à une congestion minime de la conjonctive (hyperémie) à l'exception d'un mâle du groupe 3 qui a présenté une congestion intense et une légère hémorragie sous-conjonctivale dans les deux yeux le jour 91, due à une lésion non liée au traitement. On a observé un cas de cataracte chez un lapin traité par l'excipient (OD) le jour 91. La nécropsie n'a révélé aucun effet macroscopique lié au traitement, le jour 92, et on n'a observé aucun changement de poids des organes cliniquement pertinents au cours de l'étude. Aucune des observations microscopiques notées lors de l'évaluation histopathologique n'a été interprétée comme liée au traitement. En outre, il n'y a eu aucune observation dans les tissus oculaires chez les animaux traités par la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation nettement différente de celles faites chez des animaux traités par le véhicule de POLYQUAD* ou par la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation.

D'après les données obtenues au cours de cette étude oculaire topique de 3 mois chez le lapin pigmenté, la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation ne montre pas de potentiel d'irritation oculaire cumulative ni de potentiel de toxicité générale qui soient différents de la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation.

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

L'augmentation de la pigmentation de l'iris observée chez le singe et chez l'humain durant un traitement oculaire chronique par le travoprost est considérée comme un effet de classe des prostaglandines. Il est intéressant de noter que les prostaglandines naturelles, telles que PGF_{2α}, et PGE₂, causent elles aussi une augmentation de la pigmentation de l'iris chez le macaque. Il convient également de noter que, tant chez le macaque que chez l'humain, les mélanocytes de l'iris expriment des récepteurs FP dans leur membrane cellulaire. Le travoprost étant un agoniste sélectif des récepteurs FP, on doit en déduire que l'effet passe par les récepteurs FP dans les mélanocytes.

L'administration intraveineuse sous-chronique de travoprost chez le rat s'est traduite, à toutes les doses employées (de 100 à 1000 µg/kg/jour), par une hyperostose et une fibrose osseuse très faibles à modérées. L'incidence et l'intensité de ces effets étaient reliées à la dose, montrant que le squelette est un organe cible de toxicité chez le rat. Des études similaires chez la souris n'ont révélé aucun effet général notable à des doses pouvant atteindre 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 s'est traduite par une hyperostose et une fibrose osseuse reliées à la dose, de manière similaire aux observations de l'étude d'administration sous-chronique. On n'a observé aucun effet sur les os à la dose de 10 µg/kg/jour (250 fois l'exposition clinique proposée), considérée comme le niveau sans effet.

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

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

Lors d'une étude orale de 54 semaines, le timolol a été administré à des chiens à des doses de 5, 10 et 25 mg/kg/jour. Le poids corporel et la consommation d'aliments étaient normaux et il n'y avait aucun signe physique attribuable au traitement. On a observé chez un chien recevant 25 mg/kg/jour une légère hyperplasie en foyer dans l'épithélium de transition du bassin rénal.

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

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

POLYQUAD* : a été extensivement étudié dans des modèles non cliniques pour évaluer l'innocuité oculaire. Lors des évaluations d'innocuité précliniques pouvant durer jusqu'à un an, POLYQUAD* à sa concentration (0,001 %) dans la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation, semble bien toléré chez le lapin après une administration oculaire topique quotidienne de longue durée.

CANCÉROGÉNÉ

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

Lors d'une étude de deux ans du maléate de timolol administré par la voie orale à des rats, on a noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des phéochromocytomes surrenaux chez des rats mâles recevant 300 mg/kg/jour (42 000 fois environ la DOMRH), mais pas chez les rats recevant des doses orales équivalentes à 14 000 fois environ la DOMRH.

Lors d'une étude d'administration orale à vie de maléate de timolol à des souris, on a noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, de polypes utérins bénins et d'adénocarcinomes mammaires chez des souris femelles à la dose de 500 mg/kg/jour (71 000 fois environ la DOMRH), mais pas aux doses de 5 et de 50 mg/kg/jour (700 ou 7000 fois, respectivement, la DOMRH). Lors d'une étude subséquente chez des souris femelles, pour lesquelles l'examen post-mortem était limité à l'utérus et aux poumons, on a noté de nouveau une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs pulmonaires à 500 mg/kg/jour.

L'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires s'accompagnait d'une élévation de la prolactine sérique, se produisant chez les souris femelles recevant une dose orale de timolol de 500 mg/kg/jour, mais pas chez celles recevant une dose de 5 ou de 50 mg/kg/jour. On observe une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires

chez les rongeurs à l'administration de plusieurs autres agents thérapeutiques qui élèvent la prolactine sérique, mais aucune corrélation entre le taux de prolactine sérique et les tumeurs mammaires n'a été établie chez l'humain. En outre, on n'a noté aucun changement cliniquement significatif de la prolactine sérique chez des femmes adultes recevant des doses orales de maléate de timolol atteignant 60 mg (dose orale maximum recommandée chez l'humain).

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

Aucune étude du potentiel carcinogène n'a été menée avec POLYQUAD*.

MUTAGÉNICITÉ

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

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

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

POLYQUAD* n'était ni mutagène ni génotoxique selon le test d'Ames, le test d'aberration chromosomique, l'essai de mutation directe, le test d'échange de chromatide sœur, l'épreuve de transformation sur cellules BALB/3T3 et le test du micronoyau de souris *in vivo*.

TOXICOLOGIE POUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT

Chez le rat et la souris, le travoprost à la dose sous-cutanée maximum de 10 µg/kg/jour (250 fois la DOMRH de 0,04 µg/kg/jour) n'a affecté ni l'index d'accouplement ni l'index de fertilité, tant chez les mâles que chez les femelles. Le nombre moyen de corps jaunes était réduit et on a noté une augmentation des pertes post-nidation à cette dose. Par contre, cet effet n'était pas noté à la dose de 3 µg/kg/jour (75 fois la DOMRH).

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

Chez les petits des rates recevant des doses de travoprost 0,12 µg/kg/jour (3 fois la DOMRH) par la voie sous-cutanée du jour 7 de la gestation au jour 21 de la lactation, on a noté une augmentation de l'incidence de mortalité postnatale et une diminution du gain de poids néonatal. Le développement néonatal était également affecté, comme en témoignaient le retard à l'ouverture des yeux, au décollement du pavillon des oreilles et à la séparation du prépuce et la diminution de l'activité motrice.

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

Les études du potentiel tératogène du timolol chez la souris, le rat et le lapin aux doses orales atteignant 50 mg/kg/jour (7000 fois la DOMRH) n'ont décelé aucune malformation fœtale. Bien qu'on ait observé un retard dans l'ossification des fœtus à cette dose chez le rat, on n'a noté aucun effet indésirable sur le développement postnatal des petits. La dose de 1000 mg/kg/jour (142 000 fois la DOMRH) était toxique pour la mère chez les souris et se traduisait par une augmentation du nombre de résorptions fœtales. On a aussi observé une augmentation des résorptions fœtales chez le lapin à des doses égales à 14 000 fois la DOMRH, dans ce cas sans toxicité apparente pour la mère.

Aucune étude de reproduction ou de tératologie n'a été menée avec des associations fixes travoprost/timolol comme la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec BAK comme agent de conservation ou la solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol avec POLYQUAD* comme agent de conservation.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr Sandoz Travoprost / Timolol PQ Travoprost et timolol solution ophtalmique avec agent de conservation POLYQUAD^{MD}

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Sandoz Travoprost / Timolol PQ** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Sandoz Travoprost / Timolol PQ**.

Pourquoi SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ est-il utilisé?

SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ est utilisé pour diminuer la pression élevée dans l'œil des patients atteints des affections suivantes :

- Glaucome à angle ouvert
- Hypertension oculaire

Pression intra-oculaire élevée. Le globe oculaire contient un liquide aqueux, transparent, qui alimente l'intérieur de l'œil. Du liquide s'écoule constamment de l'œil et est aussitôt 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 léser la vue.

Comment SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ agit-il?

SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ diminue la pression à l'intérieur de l'œil grâce à l'action du travoprost (analogue de la prostaglandine) et du timolol (bêtabloquant). Le travoprost augmente le débit de liquide sortant de l'œil. Le timolol diminue la production de liquide dans l'œil.

Quels sont les ingrédients de SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ?

Ingrédients médicinaux : travoprost et timolol (sous forme de maléate de timolol).
Ingrédients non médicinaux : acide borique, chlorure de sodium, eau purifiée, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, polyquaternium-1 (POLYQUAD), mannitol, propylène glycol.
Peut aussi contenir de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution : travoprost 0,004 % p/v et timolol 0,5 % p/v (comme maléate de timolol)

Ne prenez pas SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ si vous :

- avez ou avez eu une réaction inhabituelle ou allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation de ce dernier, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant.
- êtes enceinte ou prévoyez de concevoir.
- avez ou avez eu une affection pulmonaire, par exemple de l'asthme ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

- présentez certaines affections cardiaques ou cardiopathies ou certains problèmes cardiaques, par exemple un ralentissement de la fréquence cardiaque, une insuffisance cardiaque ou une anomalie du rythme cardiaque (battements de cœur irréguliers).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez ou avez eu du diabète ou une hypoglycémie.
- avez ou avez eu une affection thyroïdienne, y compris une maladie appelée thyrotoxicose.
- avez ou avez eu des problèmes rénaux.
- présentez une faiblesse musculaire ou avez une affection appelée myasthénie grave causant une faiblesse dans certains muscles.
- avez une cardiopathie, une hypotension, des problèmes de circulation générale, par exemple le syndrome de Raynaud, ou des problèmes de circulation sanguine vers le cerveau.
- allaitez ou envisagez d'allaiter.
- envisagez une opération chirurgicale.
- avez eu une grave réaction allergique.
- avez eu une opération de la cataracte.
- avez subi une intervention de filtration (un type d'opération de l'œil); vous pourriez présenter un décollement de la couche interne de l'œil.
- avez ou avez eu une blessure à l'œil.
- avez ou avez eu une inflammation de l'œil (iritis et/ou uvéite).
- avez ou avez eu un des problèmes de vision déformée qui font que les objets paraissent flous et que les couleurs semblent délavées, par exemple une affection appelée œdème maculaire.
- utilisez d'autres médicaments appelés bêtabloquants ou analogues de prostaglandine.

Autres mises en garde à connaître :

Consultez votre médecin si vous présentez une infection de l'œil ou de la paupière pendant que vous prenez SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ.

N'est pas recommandé pour les personnes de moins de 18 ans.

Pression dans l'œil ou dans les yeux : Votre médecin devrait vérifier régulièrement la pression dans les yeux.

Changements dans la couleur des yeux et dans les paupières : L'utilisation de SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ peut causer un brunissement de la couleur des yeux ou un épaississement, un allongement et un assombrissement des cils. Ces changements peuvent être permanents. Si vous utilisez SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ dans un œil seulement, vos yeux pourront paraître différents. Votre médecin devrait vous examiner régulièrement pour s'assurer que votre traitement est efficace et pour déceler tout changement dans la couleur des yeux. Votre médecin pourra arrêter le traitement s'il le juge nécessaire.

Assombrissement de la peau des paupières : L'emploi de SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ peut provoquer un assombrissement de la peau des paupières, qui devient alors plus foncée.

Port de lentilles cornéennes : Ne gardez pas vos lentilles cornéennes quand vous vous administrez SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ. Enlevez vos lentilles cornéennes avant d'appliquer SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ et attendez 15 minutes au moins avant de les remettre.

Contact avec la peau : SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ contient du propylène glycol et de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, qui peuvent causer des réactions cutanées. Éviter tout contact accidentel avec la peau. Essuyer tout liquide renversé et rincer les zones de contact avec de l'eau.

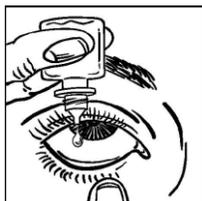
Conduite d'un véhicule et utilisation d'une machine : SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ peut vous rendre somnolent ou brouiller votre vue pendant un certain temps. Si l'un ou l'autre de ces effets se produit, attendez qu'ils se dissipent et que votre vue redevienne normale avant de conduire un véhicule ou utiliser une machine.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

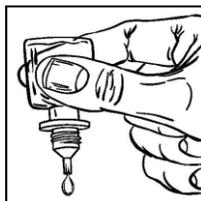
Médicaments qui peuvent interagir avec SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ :

- la digitaline, un médicament utilisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et des problèmes du rythme cardiaque;
- les antagonistes calciques, utilisés pour le traitement de l'hypertension;
- les médicaments épuisant les catécholamines, comme la réserpine, utilisée pour le traitement de l'hypertension;
- la quinidine, un antiarythmique utilisé pour le traitement d'affections cardiaques et de certains types de malaria;
- l'adrénaline injectable, utilisée pour le traitement des réactions allergiques intenses;
- les dépresseurs du système nerveux central, utilisés pour le traitement de l'insomnie, de l'anxiété, des crises de panique et des convulsions;
- les antidépresseurs tricycliques, utilisés pour le traitement de la dépression;
- les autres médicaments bêtabloquants, utilisés pour abaisser la tension artérielle.

Comment prendre SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ :



1



2



3

- Prenez la bouteille de SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ et un miroir.
- Lavez-vous les mains.

- Ouvrez la bouteille en veillant à ne pas toucher le compte-gouttes.
- 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).
- Rapprochez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Utilisez le miroir au besoin.
- Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière, les zones avoisinantes ni aucune autre surface, pour ne pas contaminer les gouttes.
- Serrez doucement la bouteille pour faire tomber une seule goutte de SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ (image 2).
- Après avoir instillé SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ, placez un doigt dans le coin de l'œil, côté nez (image 3). Cela aide à empêcher que SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ passe dans le reste de l'organisme.
- Si la goutte tombe à côté de l'œil, essuyez-la avec un mouchoir et essayez encore.
- Recommencez l'opération pour l'autre œil si vous devez traiter les deux yeux.
- Refermez hermétiquement la bouteille tout de suite après l'utilisation.
- Lavez-vous les mains après l'utilisation.

Si vous vous administrez plus d'un type de gouttes dans les yeux, attendez 5 minutes au moins entre SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ et les autres gouttes.

Dose habituelle:

Administrez une goutte de SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ dans l'œil affecté ou dans les deux yeux une fois par jour.

SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ peut être administré le matin ou le soir.

Surdosage :

Si vous instillez dans un œil plus de SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ que prévu, rincez votre œil abondamment avec de l'eau tiède pour chasser le produit. L'instillation d'un nombre excessif de gouttes peut causer un rougissement et une irritation de l'œil. Ne remettez de goutte qu'au moment de la dose normale suivante.

Si, par inadvertance, SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ est pris par voie orale, consultez votre médecin ou le pharmacien.

Si vous croyez avoir pris trop de SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, attendez jusqu'à l'heure de la dose suivante. Ne doublez pas la dose pour compenser l'oubli.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ?

En prenant SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ 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.

Effets secondaires dans les yeux :

- Rougeur.
- Démangeaisons.
- Sécheresse.
- Douleur.
- Sensibilité à la lumière.
- Sensations anormales dans l'œil ou autres irritations de l'œil.
- Vision brouillée.
- Réduction passagère de la vision.
- Larmoiement,
- Croissance des cils et des sourcils.
- Position anormale des cils.
- Gonflement de l'œil.
- Sensations désagréables (sensations de brûlure et de piquûre).
- Altération de la vision.
- Démangeaisons des paupières, paupières gonflées, lourdes, douloureuses ou irritées.
- Inflammation des glandes ciliaires.
- Augmentation de la pression oculaire.
- Encroûtement des paupières.
- Yeux paraissant enfoncés dans leurs orbites.
- Changement de couleur de l'iris (partie colorée de l'œil).
- Peau plus foncée (autour de l'œil).

Effets secondaires dans d'autres régions du corps :

- Maux de tête.
- Écoulement post-nasal.
- Soif, toux, douleur ou irritation de la gorge.
- Changement de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque.
- Perturbation de l'attention.
- Étourdissements,
- Nervosité.
- Voir, sentir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations).
- Dépression.
- Infection ou irritation cutanées, réaction cutanée, rougeur de la peau.
- Infections d'oreilles.
- Douleur dans les bras ou les jambes.
- Essoufflement, difficulté à respirer.
- Fatigue.
- Inconfort dans le nez.
- Changement de la couleur de l'urine.
- Mauvais goût dans la bouche.
- Difficulté à parler ou gonflement des membres.
- Éruption cutanée.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un
	Uniquement si	Dans tous les	

	l'effet est sévère	cas	médecin immédiatement
INCONNU Réaction allergique : gonflement ou inflammation de l'œil, difficulté à respirer			✓

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

Conservez les gouttes à température comprise entre 2° C et 25° C. Inutile de les réfrigérer. N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la bouteille ou sur la boîte.

Jetez la bouteille 120 jours après l'avoir ouverte pour la première fois.

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

Pour en savoir davantage au sujet de SANDOZ TRAVOPROST / TIMOLOL PQ, 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 (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant www.sandoz.ca, ou en téléphonant le 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 10 mai 2021