

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ

**Solution ophtalmique de travoprost/timolol (sous forme de maléate de timolol)
avec du polyquaternium-1 à 0,001 % comme agent de conservation**

Solution stérile

Traitement de la pression intraoculaire élevée

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

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

DATE DE PRÉPARATION :
26 février 2020

N° de contrôle : 235232

Pr APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ

**Solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % p/v et de timolol à 0,5 % p/v (sous forme de maléate de timolol)
avec du polyquaternium-1 à 0,001 % comme agent de conservation**

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ renferme deux ingrédients actifs, le travoprost et le maléate de timolol, qui abaissent la pression intraoculaire (PIO) en exerçant des actions complémentaires.

Sous sa forme d'acide libre, le travoprost est un agoniste hautement sélectif des récepteurs prostanoides FP. On a montré qu'il réduisait la PIO en augmentant les écoulements uvéocléral et ordinaire. La réduction de la PIO commence dans les deux heures environ suivant l'administration et l'effet maximal est atteint au bout de 12 heures. Une seule dose suffit à maintenir un abaissement notable de la PIO au-delà de 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 antagoniste (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 anaesthésique 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'humain laissent supposer 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 maximal est atteint généralement en une ou deux heures et une dose unique peut permettre de 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 se maintient convenablement.

Pharmacocinétique/pharmacodynamie

Lorsqu'elle est instillée dans l'œil, la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) 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*) (1) 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.

Absorption :

Après l'administration oculaire topique de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1), 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 I croisée en deux périodes et menée 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) après administration oculaire topique. L'absorption et l'élimination générales d'AL-5848 étaient généralement rapides, avec un T_{max} de 10 à 30 minutes pour la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Le $t_{1/2}$ allait de 0,46 à 0,82 heure pour la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), de 0,60 à 2,06 heures (voir la section **Pharmacologie clinique**).

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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Le degré d'exposition plasmatique au timolol (selon la C_{max} et l' $ASC_{0-tfinal}$) de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) était notablement plus élevé à l'état stationnaire (C_{max} et $ASC_{0-tfinal}$, 23 % et 16 % plus élevée respectivement) par rapport à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). La demi-vie d'élimination plasmatique du timolol est de 5 heures environ, tant pour la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) que pour la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) (voir la section **Pharmacologie clinique**).

La concentration plasmatique nettement plus élevée du timolol chez l'humain constatée lors de l'étude C-09-009 est conforme aux observations des études pharmacocinétiques chez le lapin, où la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), après une seule administration oculaire topique bilatérale (voir la section **PHARMACOLOGIE – Pharmacologie animale**).

Distribution oculaire :

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

Chez le lapin, après une administration oculaire topique unique de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) ou de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), la concentration de travoprost sous forme d'acide libre dans l'humeur aqueuse et dans l'iris-corps ciliaire atteint la valeur maximale 1 ou 2 heures après l'administration et reste supérieure à 1 ng/g à 6 heures. Par contre, la concentration de timolol dans ces tissus oculaires augmente immédiatement après l'administration, atteint sa valeur maximale après 30 minutes environ et diminue jusqu'à une valeur de 10 ng/g ou moins dans l'humeur aqueuse, atteignant une valeur 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 plus élevée dans le cas de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) que dans celui de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Pour ce qui est du timolol, la différence n'était pas statistiquement significative dans la conjonctive bulbaire (voir la section **PHARMACOLOGIE – Pharmacologie et pharmacocinétique animales**).

Biotransformation :

Le travoprost, un promédicament de type ester isopropylique, est hydrolysé par des estérases de la cornée en acide libre pourvu d'une activité pharmacologique. Dans la circulation, le travoprost sous forme d'acide libre est systématiquement biotransformé 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-tétranol, 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 1^{er} et 3^e jours, ce qui indique que l'état stationnaire est atteint rapidement et qu'il n'y a pas d'accumulation.

Chez l'humain, le timolol est métabolisé principalement selon deux voies faisant intervenir une oxydation avec ouverture du cycle morpholinique. L'une des voies produit une chaîne latérale de type éthanolamine sur le cycle thiadiazole et l'autre, une chaîne latérale éthanolique sur l'azote de la morpholine et une deuxième chaîne latérale similaire portant un groupement carbonyle, adjacent à l'azote (2,3).

Excrétion :

Le travoprost sous forme d'acide libre et ses métabolites sont excrétés principalement 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 sous forme inchangée dans l'urine et le reste est excrété dans l'urine sous forme de métabolites (2).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution ophtalmique APO-TRAVOPROST-TIMOP 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 APO-TRAVOPROST-

TIMOP PQ (association médicamenteuse fixe) est jugé approprié.

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ ne devrait pas être utilisé pour commencer un traitement.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients âgés et les autres patients adultes.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. L'utilisation d'*APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ* n'est donc pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

CONTRE-INDICATIONS

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ est une association de travoprost à 0,004 % et de timolol à 0,5 % (sous forme de maléate de timolol). Il est conseillé, lors de la prescription de la solution APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ, de consulter les monographies de produit pertinentes du travoprost et du maléate de timolol.

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ est contre-indiquée chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité au médicament, à tout ingrédient de la préparation (voir **Composition**) ou à tout composant du contenant.
- une maladie réactive des voies aériennes, y compris l'asthme bronchique.
- des antécédents d'asthme bronchique.
- une maladie pulmonaire obstructive chronique (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.

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ peut interférer avec le maintien de la grossesse et ne devrait pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui tentent de concevoir.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ est une association de travoprost à 0,004 % et de timolol à 0,5 % (sous forme de maléate de timolol). Il est conseillé, lors de la prescription d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ, de consulter les monographies de produit pertinentes du travoprost et du maléate de timolol.

POUR USAGE OPHTALMIQUE TOPIQUE UNIQUEMENT.

Si des signes de réactions ou d'hypersensibilité graves apparaissent, arrêter l'utilisation de la

préparation.

La solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) contient du propylèneglycol, qui peut causer une irritation cutanée, et de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, qui peut causer des réactions cutanées.

Après administration oculaire topique, la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) peut produire une exposition oculaire et générale plus grande au travoprost, et surtout au timolol, comparativement à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) après administration oculaire topique (voir **PHARMACOLOGIE**).

Effets oculaires

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

La solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) 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 actuellement inconnu. En général, la pigmentation brune autour de pupille progresse de manière concentrique vers la périphérie de l'œil atteint, 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 a également observé de tels changements 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'informer 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, le traitement pourrait être arrêté si une augmentation de la pigmentation se produit.

On a signalé que l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) pouvait s'accompagner d'un assombrissement de la peau des paupières. La solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme 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 de la longueur, de l'épaisseur et/ou du nombre des cils entre les deux yeux.

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 timolol (sous forme de maléate de timolol) peut s'accompagner des mêmes réactions indésirables observées à l'administration générale des bêtabloquants, en raison de la présence de timolol, la composante bêta-adrénergique de l'association. À titre d'exemple, on a signalé, après l'administration générale ou ophtalmique de maléate de timolol, des réactions respiratoires et cardiaques graves, y compris des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques et, dans de rares cas, des décès dus à une insuffisance cardiaque (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

La solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) peut produire une exposition oculaire et générale plus grande au travoprost, et surtout au timolol, comparativement à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) après administration oculaire topique (voir **PHARMACOLOGIE**).

Effets cardiovasculaires

Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire (p. ex., coronaropathie, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et une hypotension, le traitement par les bêtabloquants 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 dans le médicament, on doit maîtriser de manière adéquate l'insuffisance cardiaque avant de commencer un traitement par la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme 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 cardiovasculaire grave ou des perturbations/troubles circulatoires périphériques sévères (c.-à-d., des formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud).

Anaphylaxie

Les patients qui prennent des bêtabloquants et qui ont des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à divers 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.

Maladie pulmonaire obstructive chronique

De manière générale, les patients qui présentent une maladie pulmonaire obstructive chronique (p. ex., bronchite chronique, emphysème) 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 timolol [sous forme de maléate de timolol] est contre-indiquée [voir **CONTRE-INDICATIONS**]) ne devraient pas recevoir de bêtabloquant ni de produit contenant un bêtabloquant, y compris la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol).

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.

Glaucome à angle fermé

La solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) ne devrait pas être administrée seule pour traiter un glaucome à angle fermé aigu.

Traitement concomitant

Le timolol peut interagir avec d'autres médicaments (voir la section **Interactions médicamenteuses**). Les effets sur la PIO ou les effets connus des bêtabloquants à usage général peuvent être amplifiés si on administre la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) à des patients recevant déjà un bêtabloquant oral. La réponse de ces patients devrait être surveillée de près. Il est déconseillé d'utiliser ensemble deux bêtabloquants à action locale ou deux prostaglandines à action locale.

Utilisation chez la femme en âge de procréer et chez la femme enceinte

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal sur le travoprost ont montré une toxicité pour la reproduction (voir **TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie**). Le travoprost ayant des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/le nouveau-né, la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) est contre-indiquée durant la grossesse et chez les femmes qui envisagent de concevoir (voir la section **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.

Utilisation en pédiatrie (< 18 ans)

L'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) chez les enfants et adolescents 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) chez ces patients n'ont pas été établies.

Effets oculaires

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

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 timolol (sous forme de maléate de timolol) devrait être utilisée avec précaution chez ces patients.

Lentilles cornéennes

La solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) ne devrait pas être administrée 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 énergétique de l'inflammation endogène.

Intervention chirurgicale majeure

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

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.

Thyréotoxicose

Les bêtabloquants peuvent masquer certains signes cliniques d'hyperthyroïdie (p. ex., la tachycardie). On devrait traiter avec prudence les patients chez lesquels on soupçonne une thyrotoxicose, afin d'éviter un retrait brutal des bêtabloquants qui pourrait déclencher une crise thyrotoxique.

Faiblesse musculaire

On a signalé que le blocage bêta-adrénergique augmentait la faiblesse musculaire en accord avec certains symptômes de myasthénie (par exemple, diplopie, ptose et faiblesse générale). On a signalé de rares cas d'augmentation de la faiblesse musculaire avec 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 tension 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 évoquant une diminution du débit sanguin cérébral à la suite de l'initiation d'un traitement par la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol), il convient d'envisager un traitement de remplacement.

Insuffisance rénale

La solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale. Il convient donc d'être prudent en traitant ces patients.

Femmes qui allaitent

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 traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Gériatrie (> 65 ans)

Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les autres patients adultes.

Conduite d'un véhicule ou utilisation d'une machine

Comme d'autres médicaments similaires, la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme 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.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec la solution ophtalmique de

travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1).

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.

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 timolol (sous forme de maléate de timolol), pour déceler les effets additifs potentiels du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques tant sur la tension artérielle générale que sur la PIO. L'utilisation concomitante de deux bêtabloquants topiques n'est pas recommandée.

Inhibiteurs calciques :

Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de bêtabloquants, comme le timolol présent dans la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme 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. L'administration concomitante de ces agents devrait être évitée chez les patients dont la fonction cardiaque est altérée.

Médicaments réduisant le taux des catécholamines :

Il est recommandé d'exercer une surveillance étroite d'un patient lorsqu'un bêtabloquant est lui administré en concomitance avec des médicaments réducteurs des catécholamines, comme la réserpine, en raison de la possibilité d'effets additifs possibles et 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 de bêtabloquants en concomitance avec des digitaliques ou des 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 (se manifestant, par exemple, par 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 avec le maléate de timolol ophtalmique (4).

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 timolol (sous forme 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 voie générale. On ignore si l'utilisation concomitante de ces agents avec la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme 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 timolol (sous forme 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 la biotransformation 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Le développement clinique de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) reposait sur l'ensemble des travaux réalisés pour obtenir l'homologation de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Ces travaux comportaient quatre études cliniques de phase III, une étude de posologie et une étude de pharmacocinétique clinique.

Le développement clinique de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) comprenait aussi trois études supplémentaires : une étude pharmacocinétique de phase I, d'une durée de 5 jours, menée sur des sujets en bonne santé (étude C-09-009), une étude pivot d'innocuité et d'efficacité de phase III, d'une durée de 6 semaines, portant sur deux groupes (étude C-07-64/C-08-08) et une étude d'innocuité de phase III à groupe unique, d'une durée de 12 semaines, menées sur des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire (étude C-09-032). L'étude

d'innocuité et d'efficacité de 6 semaines était destinée à démontrer la non-infériorité de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) par rapport à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium).

Aperçu des effets indésirables du médicament

Lors des études cliniques de développement de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1), 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1). L'effet indésirable du médicament le plus fréquemment signalé 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. En effet, le taux d'arrêt du traitement chez les patients chez qui une hyperémie est survenue pendant qu'ils recevaient la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) 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 le traitement par la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) à cause de réactions oculaires indésirables. Pendant l'étude d'innocuité à long terme, 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Du fait que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux de réactions indésirables observés durant les études cliniques peuvent ne pas correspondre aux taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés à ceux observés durant les études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

La relation de cause à effet entre le médicament à l'étude et chaque manifestation indésirable était évaluée et établie par l'investigateur de chaque étude. Dans les sections suivantes, les effets indésirables du médicament ont été définis comme absolument liés ou peut-être liés à l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) ou de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium).

Effets indésirables survenus durant des études cliniques comportant une exposition à moyen terme (6 semaines) ou à long terme (12 mois) à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

Lors de deux études cliniques (C-07-64/C-08-08 et C-09-032), l'exposition à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de

polyquaternium-1) chez 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Les tableaux 1 et 2 ci-après présentent les effets indésirables signalés lors des études cliniques.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés chez des patients exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) ou à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) – Exposition de 6 semaines (C-07-64/C-08-08)

| | Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : polyquaternium-1) n = 195 % | Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) 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 |

Effets indésirables codés selon le MedDRA, version 12.0.

Les effets indésirables du médicament qui sont codés en tant qu'hyperémie conjonctivale ou oculaire sont regroupés dans le tableau sous le terme hyperémie oculaire.

^a Deux cas et 1 cas de kératite ponctuée ont respectivement été signalés dans le groupe de traitement par la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et dans celui traité par la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Dans chaque groupe de traitement, un cas supplémentaire de kératite ponctuée a été évalué comme sans lien avec l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) ou de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Tous les cas de kératite ponctuée concernaient des femmes.

Durant l'étude clinique C-07-64/C-08-08, on a signalé comme événements indésirables survenus durant le traitement une érosion cornéenne légère chez 2 femmes traitées par la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et une kératite ulcéreuse légère chez 1 femme traitée par la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Tous les cas d'érosion cornéenne et de kératite ulcéreuse ont été évalués comme sans lien avec l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) ou de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) lorsqu'il y avait une explication plus plausible.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés par les patients exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) – Exposition à long terme (12 mois) (C-09-032)

| | Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : polyquaternium-1) 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 réactions au point d'administration | |
| Fatigue | 0,6 |
| Troubles du système immunitaire | |

| | Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : polyquaternium-1) n = 154 % |
|--|--|
| Hypersensibilité | 1,3 |
| Épreuves de laboratoire | |
| 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 |

Effets indésirables codés selon le MedDRA, version 12.0.

Les effets indésirables du médicament qui sont codés en tant qu'hyperémie conjonctivale ou oculaire sont regroupés dans le tableau sous le terme hyperémie oculaire.

Événements indésirables survenus au cours d'une étude clinique portant sur une exposition à court terme (5 jours) à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) chez des volontaires normaux et en bonne santé

Lors d'une étude pharmacocinétique de type croisée (C-09-009), 23 sujets volontaires normaux et en bonne santé ont été exposés pendant une courte période (5 jours) à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et 24 autres, à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). L'effet indésirable le plus fréquemment signalé était l'hyperémie oculaire.

Tableau 3 : Tous les effets indésirables chez des sujets en bonne santé exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) ou à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) – Étude à court terme (5 jours) (C-09-009)

| | Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : polyquaternium-1) n = 23 | Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) n = 24 |
|---------------------------|---|---|
| Troubles oculaires | | |
| Hyperémie oculaire | 43,5 | 50,0 |
| Douleur oculaire | 21,7 | 16,7 |
| Prurit oculaire | 4,3 | - |

| | Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : polyquaternium-1) n = 23 | Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) n = 24 |
|--|--|--|
| 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 |

Effets indésirables codés selon le MedDRA, version 12.0.

Le tableau comprend tous les effets indésirables signalés, oculaires et non oculaires.

Les effets indésirables survenus au cours des études cliniques portant sur une exposition à moyen ou à court terme à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium)

Au cours de cinq 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), 706 patients ayant reçu un diagnostic de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ont été exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) pendant une période moyenne (6 semaines) ou longue (6 à 12 mois). En outre, 193 patients ont été exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) pendant une période moyenne (6 semaines) durant le développement de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1).

Le tableau 4 décrit les effets indésirables qui se sont survenus avec une incidence $\geq 1,0$ % chez les patients exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) durant une longue période.

Tableau 4 : Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) – Études à moyen terme et à long terme (C-01-69, C-01-70, C-02-03, C-02-28, C-02-41, C-07-64/C-08-08)

| | Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (chlorure de benzalkonium) | Latanoprost à 0,005 %/timolol à 0,5 % | Travoprost à 0,004 % + timolol à 0,5 % | Travoprost à 0,004 % | Timolol à 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 | 1 |
| Photophobie | 1,2 | – | 1,6 | 1,2 | – |
| Croissance des cils | 1,1 | – | 2,2 | 1,2 | – |

Effets indésirables codés selon le MedDRA, version 12.0.

Les effets indésirables qui sont codés en tant qu'hyperémie conjonctivale ou oculaire sont regroupés dans le tableau sous le terme hyperémie oculaire.

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

Au cours d'une étude de 12 mois portant sur la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), 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 6^e au 12^e mois, comme le montre le tableau 5.

Tableau 5 : Patients présentant des changements de pigmentation de l'iris^a (C-02-28)

| Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) | Latanoprost à 0,005 %/timolol à 0,5 % | | | | |
|--|---------------------------------------|-----|--------------------------------|---|-----|
| | N ^c | % | N ^c | % | |
| Mois 6 (n = 169) ^b | 1 | 0,6 | Mois 6 (n = 161) ^b | 1 | 0,6 |
| Mois 12 (n = 166) ^b | 4 | 2,4 | Mois 12 (n = 163) ^b | 2 | 1,2 |

^a Changements d'après l'examen de photographies oculaires par une unité centrale.

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

^c La valeur N représente le nombre de patients présentant un changement de pigmentation de l'iris.

(Voir PHARMACOLOGIE; ESSAIS CLINIQUES.)

Effets indésirables peu courants (< 1 %) survenus lors des études cliniques chez des patients exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) – Exposition à moyen ou à court terme

Le tableau 6 présente les effets indésirables observés avec une incidence < 1,0 % dans les cas d'exposition à long terme à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium).

Tableau 6 : Effets indésirables survenus chez < 1 % des patients exposés à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) – Études à moyen terme et à long terme (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 |
|--|---|
| <i>Troubles du système immunitaire</i> | allergie périodique |
| <i>Troubles psychiatriques</i> | nervosité |
| <i>Troubles du système nerveux</i> | maux de tête, étourdissements |
| <i>Troubles oculaires</i> | 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 |
| <i>Troubles vasculaires</i> | hypertension |
| <i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i> | bronchospasme, toux, dyspnée, douleur oropharyngée, irritation de la gorge |
| <i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i> | hyperpigmentation de la peau (pigmentation périorbitaire ou pigmentation des paupières), dermatite allergique, dermatite de contact, hypertrichose, urticaire |
| <i>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i> | douleur dans les extrémités |
| <i>Troubles rénaux et urinaires</i> | chromaturie |
| <i>Troubles congénitaux, familiaux et génétiques</i> | distichiasis |
| <i>Épreuves de laboratoire</i> | augmentation de l'alanine aminotransférase ^c , augmentation de l'aspartate aminotransférase ^c , diminution de la tension artérielle diastolique, augmentation de la tension artérielle diastolique, augmentation de la tension artérielle, diminution de la fréquence cardiaque, irrégularité de la fréquence cardiaque |

Les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de fréquence; les effets survenus à la même fréquence sont

présentés en ordre alphabétique.

Effets indésirables codés selon le MedDRA, version 12.

^a CSO = classe de système/organe.

^b TP = terme préférentiel.

^c Aucune évaluation de laboratoire n'a été effectuée. Ces effets indésirables du médicament reposent sur les déclarations des patients.

Autres effets indésirables survenus lors de traitements par les composants individuels de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1)

Les effets indésirables supplémentaires présentés au tableau 7 ont été observés lors de du traitement par l'un des composants de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1). Ces effets ne sont indiqués ni dans les tableaux précédents ni dans le texte et pourraient se produire lors du traitement par la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1). Pour obtenir plus de renseignements, consulter les monographies individuelles du travoprost ou du maléate de timolol.

Tableau 7 : Autres effets indésirables^a observés lors d'un traitement antérieur par l'un des composants individuels et qui pourraient se produire lors du traitement par la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1)

| | Travoprost | Timolol |
|---|---|--|
| CSO MedDRA^b | TP MedDRA^c | TP MedDRA |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> | – | hypoglycémie |
| <i>Troubles psychiatriques</i> | – | dépression |
| <i>Troubles du système nerveux</i> | – | accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, myasthénie grave, syncope, paresthésie |
| <i>Troubles oculaires</i> | follicules conjonctivaux, trouble conjonctival, œdème maculaire, uvéite | trouble de la cornée, diplopie, ptose des paupières |
| <i>Troubles cardiaques</i> | – | arythmie, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, palpitations |
| <i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i> | asthme | congestion nasale, insuffisance respiratoire |
| <i>Troubles gastro-intestinaux</i> | – | diarrhée, nausées |
| <i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i> | – | alopécie, éruption cutanée |
| <i>Troubles généraux et réactions au point d'administration</i> | – | asthénie, douleur thoracique |

^a Réactions indésirables codées en utilisant MedDRA version 8.0.

^b CSO = classe de système/organe.

^c TP = terme préférentiel.

Anomalies hématologiques et biochimiques

Aucune analyse en laboratoire clinique n'a été effectuée pour évaluer l'innocuité durant le développement clinique de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) ou de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Les effets indésirables en laboratoire clinique présentés au tableau 7 reposent sur les déclarations des patients.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les solutions ophtalmiques contenant les composants individuels, à savoir le travoprost à 0,004 % et le timolol (sous forme de maléate de timolol) à 0,1 %, 0,25 % et 0,5 %, sont homologuées dans de nombreux pays. D'après un examen des déclarations spontanées d'événements indésirables survenus 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 problème d'innocuité n'a été détecté jusqu'à présent depuis la commercialisation en 2006 de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), laquelle est une association à dose fixe de travoprost et de maléate de timolol. Aucun signalement important n'a été reçu concernant l'innocuité de produits contenant du travoprost à 0,04 mg/mL et du timolol à 5 mg/mL. Les événements indésirables, éventuellement associés à l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), ayant été signalés sont généralement des effets oculaires locaux bénins, conformément au profil d'innocuité connu du produit et de ses composants individuels.

Les réactions oculaires locales les 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 et 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 associés respectivement au travoprost et au 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). En outre, on n'a décelé aucune toxicité non identifiée jusqu'à présent ni aucun changement des caractéristiques des réactions connues au produit ou à ses composants individuels.

D'après les données recueillies depuis la commercialisation en 2011, on n'a noté jusqu'à présent aucun cas préoccupant mettant en cause l'innocuité de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1). Les événements oculaires indésirables signalés, éventuellement associés à l'utilisation de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1), sont en général des effets locaux et bénins, conformément au profil d'innocuité connu du produit et de ses composants individuels. Les réactions oculaires locales les plus fréquemment signalées étaient l'hyperémie oculaire, l'irritation des yeux, la pigmentation des

paupières et le prurit oculaire. Ces réactions locales sont des événements prévisibles associés à l'utilisation ophtalmique de solutions de travoprost et de maléate de timolol.

Après la commercialisation du produit, on a signalé quelques cas d'iritis et d'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 ni d'uvéite. Tous ces cas se sont résolus après l'arrêt du traitement par le travoprost, avec ou sans traitement par un corticostéroïde.

Les déclarations spontanées d'événements indésirables fournissent souvent 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) ou de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1), en particulier :

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

Troubles gastro-intestinaux : dysgueusie;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie;

Troubles vasculaires : œdème périphérique.

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage du médicament, communiquer avec un praticien de la santé, avec le service d'urgence d'un hôpital ou avec le centre régional antipoison, même en l'absence de symptôme.

On ne dispose d'aucune donnée chez l'humain concernant le surdosage par la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) 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 surviennent, 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie recommandée est une goutte dans l'œil atteint ou dans les deux yeux une fois par jour, le matin ou le soir. La posologie d'APO-TRAVOPROST-TIMOP 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 intraoculaire.

Appliquer APO-TRAVOPROST-TIMOP 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.

En cas d'oubli d'une dose, continuer le traitement normalement avec la dose suivante.

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

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ est une association d'un analogue de prostaglandine topique et d'un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques topique.

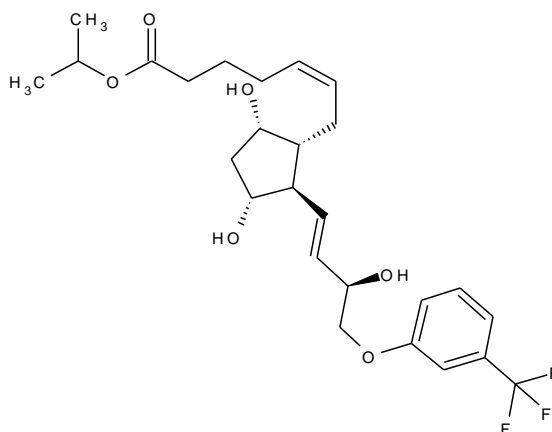
Substance pharmaceutiques

Nom propre : travoprost USP

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₆H₃₅F₃O₆, 500,56 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : huile visqueuse d'une couleur jaune pâle ou jaunâtre

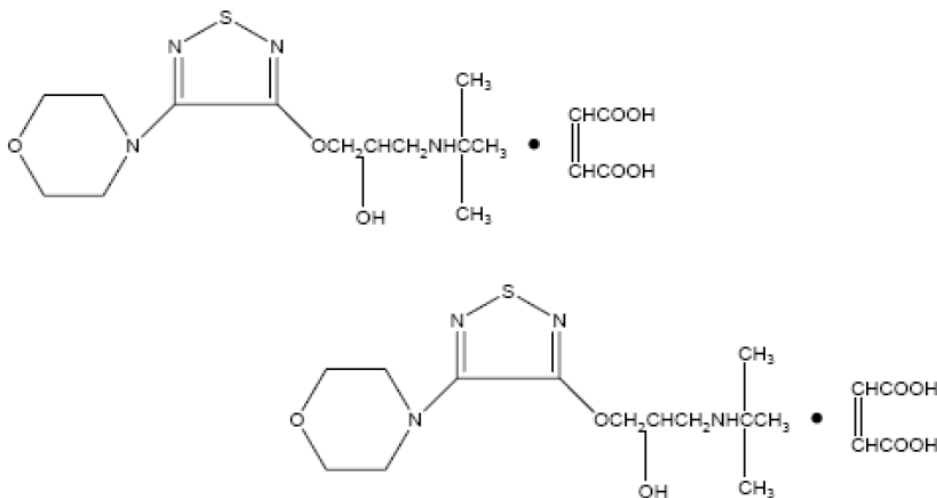
Solubilité : très soluble dans l'acétonitrile, le toluène, l'acétate d'éthyle et le méthanol; pratiquement insoluble dans l'eau et l'hexane.

Substance pharmaceutique

Nom propre : maléate de timolol USP/EP

Nom chimique : maléate de (*S*)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₃H₂₄N₄O₃·C₄H₄O₄, 432,50 g/mol



Propriétés physicochimiques :

Description : poudre cristalline blanche ou pratiquement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, l'alcool et le méthanol; difficilement soluble dans le chloroforme et le propylèneglycol; insoluble dans l'éther et le cyclohexane.

Composition

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ est une solution aqueuse stérile, isotonique, tamponnée, contenant un agent de conservation.

Composition pour 1 mL de solution :

Ingrédients médicinaux : 0,04 mg de travoprost et 6,8 mg de maléate de timolol (équivalent à 5 mg de timolol base).

Agent de conservation : polyquaternium-1 (10 µg).

Ingrédients non médicinaux : acide borique, mannitol, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (1 mg), propylèneglycol (5 mg), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique et eau pour injection.

Stabilité et conditions d'entreposage recommandées

Conserver entre 2 °C et 25 °C. Il n'est pas nécessaire de garder au réfrigérateur. Ranger le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

L'emballage d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ comprend une bouteille en polypropylène blanc opaque, doté d'un compte-gouttes en polypropylène translucide et d'un bouchon en polypropylène blanc opaque. L'inviolabilité est assurée par un manchon rétracté autour du col et du capuchon.

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ est présentée en bouteille contenant 2,5 mL de solution ou 5 mL de solution.

Une bouteille de 2,5 mL de solution ophtalmique APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ contient au moins 70 gouttes de solution.

Une bouteille de 5 mL de solution ophtalmique APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ contient au moins 140 gouttes de solution.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie et pharmacocinétique chez l'animal

Pharmacologie animale

Aucune étude de pharmacologie oculaire ou générale non clinique portant sur l'utilisation d'une solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % et de timolol à 0,5 % (sous forme de maléate de timolol) 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 seul des deux agents (5 to10).

Pharmacocinétique animale

Polyquaternium-1 :

Administré par voie orale, polyquaternium-1 est peu absorbé par le tractus gastro-intestinal chez le rat. Une étude a montré que seulement 0,9 % d'une dose orale de polyquaternium-1 se retrouvait dans le sang du rat. Administré par voie intraveineuse, le polyquaternium-1 semble être éliminé du plasma du rat selon une cinétique multiphasique dont la demi-vie moyenne de la phase terminale est de $5,21 \pm 2,21$ heures.

Association de travoprost et de timolol :

Chez le lapin, après une seule administration oculaire topique de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) ou de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), les concentrations de travoprost sous forme d'acide libre dans l'humeur aqueuse et dans l'iris-corps ciliaire augmentent lentement, atteignant une valeur maximale 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 ailleurs, chez ces lapins auxquels on a administré soit la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) soit la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), la concentration de timolol dans l'humeur aqueuse et dans l'iris-corps ciliaire augmentait rapidement dès l'administration et atteignait la valeur maximale en 30 minutes environ.

Chez le lapin, on a montré que la biodisponibilité oculaire du timolol et celle de AL-5848 étaient supérieures après une administration oculaire topique de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) à celles observées après l'administration de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Les différences étaient peu importantes dans la conjonctive bulbaire.

Chez les lapins mâles, une seule administration topique bilatérale de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) se traduisait par une exposition aux ingrédients actifs, soit le timolol et AL-5848, notablement plus élevée dans tous les tissus oculaires, comparativement à l'exposition à ces agents après l'administration de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) (Figure 1). Selon des données de l'ASC_{0-6h} moyenne, les concentrations de timolol ont augmenté d'environ 1,3 fois et les concentrations de AL-5848, de 1,3 à 1,7 fois; ces augmentations étaient statistiquement significatives ($p < 0,05$). L'exposition plasmatique au timolol (selon la C_{max} et l'ASC) et au travoprost sous forme d'acide libre (selon la C_{max}) était supérieure après l'administration de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) par rapport à l'exposition à ces agents après l'administration de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) (tableau 8). 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 ayant reçu une dose oculaire topique unique de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) et valeurs correspondantes chez des lapins mâles ayant reçu une dose oculaire topique unique de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) (identifié comme la solution ophtalmique de travoprost et de timolol [sous forme de maléate de timolol] APS dans les légendes) et valeurs correspondantes chez des lapins mâles ayant reçu une dose oculaire topique unique de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium)

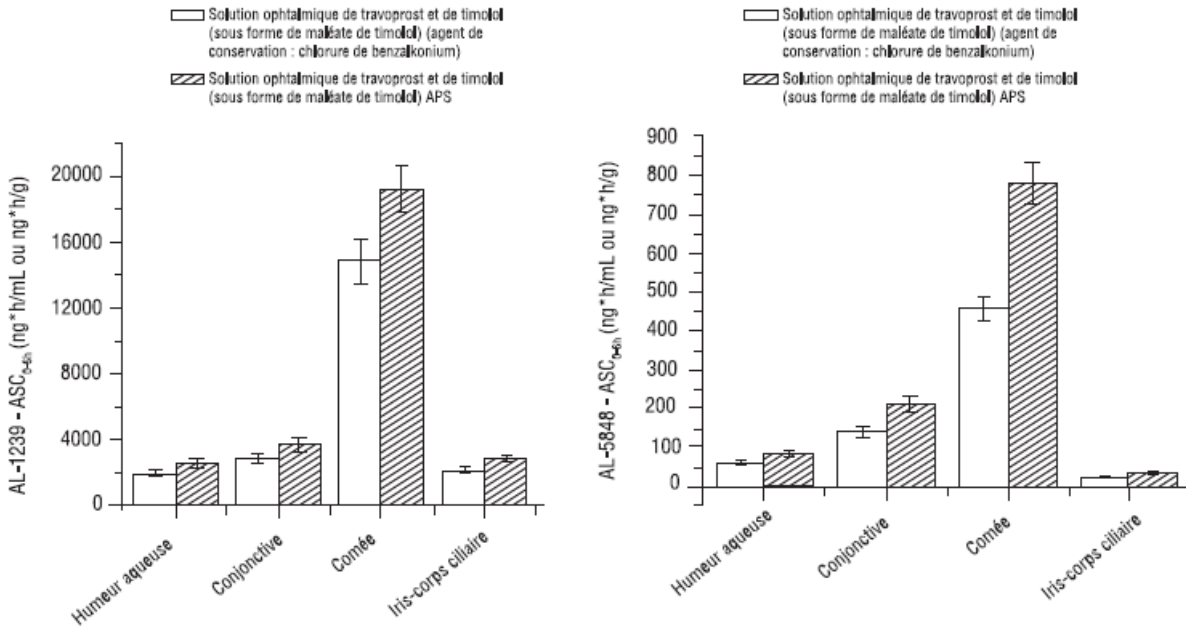


Tableau 8 : L'exposition générale (C_{max} et ASC) à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) (travoprost-timolol APS) au jour 1 et au jour 90 était constamment supérieure à l'exposition à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) (n = 4)

| Paramètre pharmacocinétique | Traitement (n = 4) | Timolol | | AL-5848 | |
|--------------------------------|---|---------|---------|---------|---------|
| | | Jour 1 | Jour 90 | Jour 1 | Jour 90 |
| C_{max} moyenne (ng/mL) | Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : polyquaternium-1) | 15,7 | 11,0 | 0,085 | 0,046 |
| | Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) | 8,3 | 7,1 | 0,033 | 0,025 |
| | Augmentation de la C_{max} moyenne en % Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : polyquaternium-1) p/r à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) | 90,1 | 55,1 | 153,3 | 85,4 |
| ASC_{0-3h} moyenne (ng*h/mL) | Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : polyquaternium-1) | 17,2 | 13,5 | n.a. | n.a. |
| | Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) | 10,1 | 10,2 | n.a. | n.a. |
| | Augmentation de l'ASC_{0-3h} moyenne en % Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : polyquaternium-1) p/r à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) | 70,3 | 32,4 | n.a. | n.a. |

n.a. = non analysé.

Pharmacologie clinique

Pharmacodynamie humaine

Les composants actifs de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1), le travoprost et le maléate de timolol, sont des agents thérapeutiques homologués indiqués pour la réduction de la PIO élevée chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire, chacun selon son propre mode d'action. La solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) produit une réduction moyenne de la PIO plus importante que celle obtenue avec la solution ophtalmique travoprost à 0,004 % ou avec la solution ophtalmique de timolol à 0,5 %, lorsqu'elles sont utilisées en monothérapie.

Pharmacocinétique humaine

On a procédé à l'administration oculaire topique de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de timololchlorure de benzalkonium) 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 à répartition aléatoire, pour évaluer la pharmacocinétique plasmatique à l'état stationnaire du travoprost sous forme d'acide libre et du timolol.

Après l'administration oculaire topique de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) ou de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), le timolol était rapidement absorbé dans la circulation. La concentration plasmatique maximale du timolol était atteinte en moyenne dans les 30 minutes environ après l'administration de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) et dans l'heure pour la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1). Après une seule administration de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) ou de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), le timolol plasmatique était ensuite éliminé, selon 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 à l'état stationnaire était de $5,38 \pm 1,93$ heures et de $5,41 \pm 1,94$ heures, respectivement après l'administration de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) ou de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium).

Dans le cas de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1), 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) à l'état stationnaire. Les C_{max} plasmatiques du timolol étaient de $1,34 \pm 0,584$ ng/mL et de $1,11 \pm 0,570$ ng/mL, respectivement, après l'administration de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), tandis que les $ASC_{0-tfinal}$ à l'état

stationnaire étaient de $7,38 \pm 3,53$ ng•h/mL et de $6,25 \pm 2,57$ ng•h/mL respectivement après l'administration de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Si on la compare aux valeurs obtenues après l'administration de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) était de 4 % et de 23 % plus élevée respectivement après une dose unique et à l'état 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) qui était de 18 % et de 16 % plus élevée respectivement après une dose unique et à l'état stationnaire, comparativement aux valeurs obtenues après l'administration de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Toutefois, dans cette étude croisée en deux périodes, on n'a observé une telle différence de C_{\max} et d' $ASC_{0-tfinal}$ du timolol entre la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) uniquement 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 dans le cas de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) que dans celui de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Il était impossible de déterminer avec certitude l'ampleur réelle de la différence de biodisponibilité entre les deux préparations, car l'étude n'avait pas une puissance statistique suffisante pour permettre de 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) que durant le traitement par la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) lors des trois études menées chez le lapin après administration oculaire topique (voir la section **Pharmacologie – Pharmacologie animale**).

Après l'administration des deux solutions, la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), 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 préparations n'a pu être évaluée dans le cadre de l'étude, en raison de sa puissance statistique insuffisante.

Essais cliniques

Deux études d'innocuité et d'efficacité de phase III (C-07-64/C-08-08) et une étude d'innocuité à long terme (C-09-032) ont été menées pour établir que la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) avait une efficacité équivalente à celle de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de

maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), avec le même profil d'innocuité global, indépendamment de l'agent de conservation utilisé. En outre, 5 études cliniques multicentriques, contrôlées, à répartition aléatoire, 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium).

Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : polyquaternium-1)

Les deux études C-07-64 et C-08-08 étaient des études cliniques multicentriques, à répartition aléatoire, 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 une période allant jusqu'à 6 semaines. L'efficacité primaire reposait sur les mesures regroupées de la PIO moyenne, englobant toutes les visites et tous les points de mesure.

L'efficacité d'abaissement de la PIO de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et celle de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) étaient statistiquement équivalentes.

Les réductions de la PIO moyenne par rapport aux valeurs de départ relativement à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) 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 dans le cas de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et de 8,1 à 8,5 mm Hg dans le cas de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) dans l'analyse selon le respect du protocole et dans l'analyse en intention de traiter lorsqu'elles étaient évaluées aux visites de l'étude et aux temps de mesure individuels.

Les réductions maximales de la PIO moyenne dans le groupe recevant la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et dans celui recevant la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) étaient respectivement de 8,3 mm Hg à la semaine 6, à 9 heures, en ce qui concerne les données de l'analyse en intention de traiter, et de 8,5 mm Hg à la semaine 2, à 16 heures, quant aux données de l'analyse selon le respect du 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 timolol (sous

forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) et la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) étaient de 0,6 mm Hg à la semaine 2, à 16 heures, et de 0,7 mm Hg, à la semaine 6, à 11 heures. Ces valeurs ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Les limites de l'intervalle de confiance des différences de réduction de la PIO moyenne entre les groupes de traitement s'étaient établies à $\pm 1,5$ mm Hg aux 6 visites et à tous les temps de mesure (tableau 9).

Tableau 9 : Comparaison des variations de la PIO moyenne par rapport aux valeurs de départ (mm Hg) – Études C-07-64 et C-08-08 combinées (données de l'analyse selon le respect du protocole)

| | Départ ^a | | | Regroupés | 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 |
| Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : polyquaternium-1) | | | | | | | | | | | | | |
| 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 |
| Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) agent de conservation : chlorure de benzalkonium) | | | | | | | | | | | | | |
| 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 à 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 à 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 |

Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : polyquaternium-1) = travoprost à 40 µg/mL + timolol à 5 mg/mL

Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) = travoprost à 40 µg/mL + timolol à 5 mg/mL.

^a La valeur de départ 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 regroupés de la semaine 2 et de la semaine 6.

Regroupés = résultats regroupés de tous les points de mesure de la semaine 2 et de la semaine 6

Estimations reposant sur les moyennes des moindres carrés au moyen d'une analyse de covariance par mesures répétées. Les estimations des valeurs de départ ont été obtenues à partir d'un « modèle séparé ».

Valeurs de p et les intervalles de confiance reposant 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 départ. Le pourcentage de patients dont la PIO est inférieure à 18 mm Hg ou dont la PIO était abaissée d'au moins 30 % à chaque visite allait de 60 % à 73 % dans le groupe recevant la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et de 67 % à 73 % dans celui recevant la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) lors de l'analyse selon le respect du 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) (2 études) ou sur la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) (5 études) à la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium)

Cinq études cliniques multicentriques, contrôlées, à répartition aléatoire, à double insu, avec groupes parallèles, ont été menées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité cliniques de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium).

Étude C-02-03 : Dans le cadre d'une étude (C-02-03), on a comparé la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) administrée une fois par jour, le matin, à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) administrée une fois par jour, le soir, au cours d'une période de 6 semaines. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient avoir reçu un diagnostic de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire 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 cardiovasculaires (pouls, tensions artérielles systolique et diastolique).

Les participants comprenaient 92 patients adultes (dont 87 % présentaient un glaucome à angle ouvert, qui pouvait avoir une composante pigmentaire ou exfoliative et 13 % une hypertension oculaire) dont la PIO moyenne au départ 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) est indépendante du moment de l'administration (le matin ou le soir), assurant une maîtrise de la PIO cliniquement pertinente et équivalente 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 comprise entre 32 % et 38 % par rapport à la valeur de départ.

Les réactions oculaires indésirables à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) les 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 entre le matin et le soir en ce qui concerne l'innocuité (tableau 10).

Tableau 10 : PIO moyenne (mm Hg) – Comparaison de l'administration le matin et de l'administration le soir de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) (ensemble des données de l'analyse selon le respect du 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) le matin | 16,6 | 16,6 | 16,6 | 16,7 | 16,7 | 16,5 |
| Administration de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) 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 |

^a valeur de $p > 0,05$.

Étude C-01-69 : On a mené une étude de 3 mois (C-01-69) pour comparer l'innocuité et l'efficacité de l'abaissement de la PIO de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) à celles du travoprost à 0,004 % seul ou du timolol à 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 étude de prolongation planifiée de 3 mois menée à l'insu comprenait une visite au mois 6 dans le cadre d'une période de suivi de l'innocuité supplémentaire.

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 et des cils, paramètres cardiovasculaires (pouls, tensions artérielles systolique et diastolique) et champs visuels.

Les participants comprenaient 263 patients adultes et âgés présentant un glaucome à angle ouvert

(pouvant comporter une composante pigmentaire ou exfoliative) (69 %) ou une hypertension oculaire (31 %) et dont la PIO moyenne au départ (après une période sans médicament suivant un traitement antérieur d'abaissement de la PIO, le cas échéant) était de 27 à 30 mm Hg. Les résultats de cette étude indiquent que la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) 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 valeur de départ. L'abaissement de la PIO par la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), administrée une fois par jour le matin, était de 2 à 3 mm Hg plus important que celui procuré par la solution ophtalmique de timolol à 0,5 %, administrée 2 fois par jour et ce, à toutes les visites et à tous les points de mesure, tandis qu'il était de 1 ou 2 mm Hg plus important que celui procuré par la solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % à tous les moments de la journée (tableau 11). Cet abaissement de la PIO est particulièrement évident au point de mesure crucial de 8 h, 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 modes d'action complémentaires (augmentation de l'écoulement uvéoscléral et suppression de la production d'humeur aqueuse), la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) produit une réduction de la PIO moyenne importante dans tous les sous-groupes démographiques.

Dans cette étude, 50 % des patients dont la PIO initiale était comprise entre 27 et 30 mm Hg et qui recevaient la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) présentaient une PIO inférieure à 18 mm Hg en 1 point de mesure au moins, à chaque visite (tableau 12).

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

Tableau 11 : PIO moyenne (mm Hg) – Comparaison de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) avec le timolol à 0,5 % et avec le travoprost à 0,004 % (ensemble des données de l'analyse 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 |
| Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) | 18,9 | 18,1 | 17,5 | 18,9 | 17,9 | 18,2 | 18,7 | 18,4 | 18,5 |
| Timolol à 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 à 95 %, lim. sup. | -1,3 | -1,1 | -1,6 | -0,5 | -1,0 | -0,6 | -0,9 | -0,4 | -0,4 |
| IC à 95 %, lim. inf. | -3,5 | -3,3 | -3,8 | -2,8 | -3,2 | -2,8 | -3,2 | -2,6 | -2,6 |
| | | | | | | | | | |
| Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) | 18,9 | 18,1 | 17,5 | 18,9 | 17,9 | 18,2 | 18,7 | 18,4 | 18,5 |
| Travoprost à 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 à 95 %, lim. sup. | -0,5 | 0,4 | -0,0 | -0,3 | -0,1 | 0,6 | -0,6 | 0,2 | 0,8 |
| IC à 95 %, lim. inf. | -2,8 | -1,9 | -2,3 | -2,5 | -2,4 | -1,6 | -2,9 | -2,1 | -1,5 |

^a $p < 0,05$, solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) p/r au timolol à 0,5 %.

^b $p < 0,05$, solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) p/r au travoprost à 0,004 %.

Tableau 12 : Proportion de patients (en %) dont la PIO est < 18 mm Hg en au moins un point de mesure de chaque visite (ensemble des données de l'analyse en intention de traiter – Étude C-01-69)

| | Proportion de patients |
|--|------------------------|
| Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) | 50 % |
| Travoprost à 0,004 % | 29 % |
| Timolol à 0,5 % | 23 % |

Durant l'étude C-01-69, les effets indésirables oculaires les plus fréquemment signalés avec la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) 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 l'aspect 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 %). Tous les autres effets indésirables non oculaires se sont produits chez 1 patient chacun. Aucune variation sur le plan de l'innocuité qui soit 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 : 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) et celles de l'administration concomitante de solutions de travoprost à 0,004 % et de timolol à 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 2 groupes de traitement étaient : 1) la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) administrée une fois par jour le matin et 2) une solution de timolol à 0,5 % administrée une fois par jour le matin en association avec la solution de travoprost à 0,004 % administrée 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. L'étude (C-02-41) comportait un troisième groupe de traitement qui recevait deux fois par jour le timolol à 0,5 %. 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 de prolongation planifiée de 3 mois menée à l'insu comprenait une visite au mois 6 dans le cadre d'une période de suivi de l'innocuité supplémentaire.

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 et des cils, paramètres cardiovasculaires (pouls, tensions artérielles systolique et diastolique) et champs visuels.

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 % dans l'étude C-01-70; 57 % dans l'étude C-02-41) ou une hypertension oculaire (32 % dans l'étude C-01-70; 43 % dans l'étude C-02-41), et dont la PIO moyenne au départ (suivant une période sans médicament après un traitement antérieur abaissant la PIO, le cas échéant) était de 23 à 26 mm Hg. Les résultats des deux études indiquent que la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) produit un abaissement de la PIO similaire à celui produit par l'administration concomitante des solutions ophtalmiques de travoprost à 0,004 % et de timolol à 0,5 %, et supérieur à celui produit par le timolol à 0,5 % administré deux fois par jour. Les différences de PIO moyenne entre les groupes de traitement étaient similaires dans les deux études et comprises entre 0,1 et 1,1 mm Hg, démontrant la similitude de réduction de la PIO (voir tableaux 13, 14 et 15).

Tableau 13 : PIO moyenne (mm Hg) – Comparaison de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) aux solutions de travoprost à 0,004 % et de timolol à 0,5 % administrées en association pour le test de non-infériorité (ensemble des données de l'analyse selon le respect du 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 |
| Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) | 16,1 | 15,5 | 15,2 | 15,9 | 15,7 | 15,6 | 16,5 | 16,1 | 15,6 |
| Travoprost à 0,004 % + timolol à 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 | 0,9 ^a | 0,8 ^a |
| IC à 95 %, lim. sup. | 0,7 | 0,9 | 1,1 | 0,7 | 1,6 | 1,5 | 1,1 | 1,6 | 1,5 |
| IC à 95 %, lim. inf. | -0,5 | -0,4 | -0,2 | -0,5 | 0,3 | 0,3 | -0,2 | 0,3 | 0,2 |

^a $p < 0,05$, solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) p/r aux solutions de travoprost à 0,004 % et de timolol à 0,5 % administrées en association.

Tableau 14 : PIO moyenne (mm Hg) – Comparaison de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) aux solutions de travoprost à 0,004 % et de timolol à 0,5 % administrées en association pour le test de non-infériorité (ensemble des données de l'analyse selon le respect du 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 |
| Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) | 17,4 | 16,8 | 16,2 | 17,0 | 16,6 | 16,2 | 17,1 | 16,5 | 16,3 |
| Travoprost à 0,004 % + timolol à 0,5 % | 16,8 | 15,7 | 15,4 | 16,6 | 15,5 | 15,4 | 16,7 | 15,8 | 15,5 |
| Différence | 0,6 | 1,1 ^a | 0,8 ^a | 0,4 | 1,0 ^a | 0,7 ^a | 0,4 | 0,7 | 0,8 ^a |
| IC 95 %, 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 |

^a $p < 0,05$, solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) p/r aux solutions de travoprost à 0,004 % et de timolol à 0,5 % administrées en association.

Table 15 : PIO moyenne (mm Hg) – Comparaison de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) au timolol à 0,5 % pour le test de non-infériorité (ensemble des données de l'analyse 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 |
| Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) | 17,5 | 16,8 | 16,2 | 17,0 | 16,6 | 16,2 | 17,2 | 16,5 | 16,4 |
| Timolol à 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 à 95 %, lim. sup. | -0,0 | -0,4 | -1,3 | -0,9 | -0,4 | -0,8 | -0,7 | -0,5 | -0,3 |
| IC à 95 %, lim. inf. | -1,7 | -2,1 | -3,0 | -2,7 | -2,2 | -2,6 | -2,4 | -2,2 | -2,0 |

^a $p < 0,05$, solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) p/r au timolol à 0,5 %.

Dans ces études, environ 74 % des patients dont la PIO initiale était comprise entre 23 et 26 mm Hg et qui recevaient la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) présentaient une PIO inférieure à 18 mm Hg en un point de mesure au moins de chaque visite.

Tableau 16 : Proportion de patients dont la PIO était < 18 mm Hg en un point de mesure au moins à chaque visite (ensembles des données de l'analyse en intention de traiter – Études C-01-70 et C-02-41)

| | Proportion de patients | | |
|--|------------------------|---------|-----------|
| | C-01-70 | C-02-41 | Combinées |
| Solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (agent de conservation : chlorure de benzalkonium) | 79 % | 70 % | 74 % |
| Travoprost à 0,004 % + timolol à 0,5 % | 84 % | 80 % | 82 % |
| Timolol à 0,5 % | – | 52 % | – |

Dans l'étude C-01-70, les réactions indésirables oculaires les plus fréquentes survenues avec la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) 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 %).

Dans l'étude C-02-41, les réactions indésirables oculaires les plus fréquentes survenues avec la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) 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 : L'innocuité à long terme de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) a été évaluée dans le cadre d'une étude de 12 mois (C-02-28) comparant la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) et la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005 % et de timolol à 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 et des cils, paramètres cardiovasculaires (pouls, tensions artérielles systolique et diastolique) et champs visuels.

Dans l'étude C-02-28, les réactions indésirables oculaires les plus fréquentes survenues avec la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) comprenaient : hyperémie oculaire (31 patients; 15,0 %), prurit oculaire (14 patients; 6,8 %), gêne oculaire (9 patients; 4,3 %), changements de l'aspect des cils (5 patients; 2,4 %), sécheresse oculaire (4 patients; 1,9 %) et douleur oculaire (3 patients; 1,4 %). L'augmentation de la pigmentation de l'iris se produisait avec une incidence de 2,4 % (4 patients) (voir Tableau 3 à **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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) est bien tolérée, avec un profil d'innocuité similaire à celui

obtenu avec l'administration concomitante de travoprost à 0,004 % et de timolol à 0,5 %. Les études menées avec les composants de la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) montrent que l'effet d'abaissement de la PIO du travoprost (14) et du timolol (15) s'est bien maintenu au cours d'une période d'une année. Les réactions indésirables associées à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) étaient en accord avec celles signalées précédemment pour la solution ophtalmique de travoprost à 0,004 % et/ou pour la solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5 %.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

Association de travoprost et de timolol

La solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) était bien tolérée 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) dans chaque œil toutes les 30 minutes, totalisant 10 doses en une journée, n'a causé qu'une congestion de la conjonctive et un inconfort minimes. Ce résultat est similaire à celui obtenu avec la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) dans le même système expérimental. Toutefois, aucune comparaison directe des toxicités oculaires aiguës n'a été faite entre la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium). Aucune étude sur l'administration de doses uniques 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 de 1 000 mg/kg environ 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 aucun cas de mortalité 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 un changement de couleur de l'urine et la présence d'une substance rouge autour du nez chez les rats, ainsi qu'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 portant sur des doses orales aiguës ont établi pour le timolol une DL₅₀ de 1 000 mg/kg environ 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 du tolbutamide, ont montré que ces médicaments n'avaient aucun effet sur la toxicité du maléate de timolol. Le maléate de timolol n'avait aucun effet sur l'hypoprothrombinémie induite par la bishydroxycoumarine chez le chien.

Polyquaternium-1

La toxicité du polyquaternium-1 chez l'animal, après administration oculaire topique ou orale, semble faible. L'administration d'une dose oculaire topique unique de polyquaternium-1 (32 000 fois plus élevée que celle utilisée dans la solution ophtalmique de travoprost et de timolol [sous forme de maléate de timolol] [conservée à l'aide de polyquaternium-1]) 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 1 000 mg/kg de polyquaternium-1. On estime que la dose sans effet nocif observé (DSENO) du polyquaternium-1 chez le rat est de 100 mg/kg. Chez cette espèce, la DL₅₀ de polyquaternium-1 administré oralement est supérieure à 1 000 mg/kg. Chez la souris, la dose maximale tolérée (DMT) de polyquaternium-1 est estimée à 5 000 mg/kg.

Toxicité de doses multiples

Association de travoprost et de timolol

De manière similaire à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) semble bien tolérée 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1), à la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium), 3 fois par jour. Aucune différence n'a été identifiée entre la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) et la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) en ce qui concerne la toxicité oculaire.

Toutes les substances à l'étude étaient bien tolérées. Les observations au biomicroscope des yeux des lapins témoins et des lapins qui ont reçu les substances à l'étude 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 au jour 91, due à une lésion non liée au traitement. Au jour 91, on a observé un cas de cataracte chez un lapin ayant reçu l'excipient (administré par voie oculaire). La nécropsie n'a révélé aucun effet macroscopique lié au traitement, au jour 92, et on n'a observé aucun changement pondéral

des organes cliniquement pertinent au cours de cette étude. Aucune des observations microscopiques notées lors de l'évaluation histopathologique n'a été interprétée comme étant liée au traitement. En outre, il n'y a eu aucune observation dans les tissus oculaires chez les animaux ayant reçu la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) qui soit nettement différente de celles faites chez des animaux ayant reçu le véhicule de polyquaternium-1 ou la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium).

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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1) 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 timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium).

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 caractéristique de la classe des prostaglandines. Il est intéressant de noter que les prostaglandines d'origine naturelle, telles que la $\text{PGF}_{2\alpha}$ et la PGE_2 , 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 de ces récepteurs, on doit en déduire que l'effet est attribuable à la participation des récepteurs FP des mélanocytes.

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

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

Timolol

On n'a noté aucun effet oculaire indésirable de l'administration d'une solution ophtalmique topique de maléate de timolol lors d'études menées chez le lapin et chez le chien pendant un an et deux ans, respectivement.

Le timolol a été administré par voie orale à des rats à des doses 5, 10 et 25 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ pendant un

maximum de 67 semaines. On n'a observé ni signe physique, ni signe oculaire, ni mort qui soient attribuables au médicament.

Lors d'une étude de 54 semaines portant sur l'administration orale, 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 on n'a observé 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 bassinot rénal.

Chez des rats recevant 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 liée 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 recevant le traitement. 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 recevant 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 l'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 lors d'une étude de toxicité intraveineuse de 15 jours.

Polyquaternium-1

On a largement étudié le polyquaternium-1 dans des modèles non cliniques pour évaluer l'innocuité oculaire. Lors des évaluations d'innocuité précliniques pouvant durer jusqu'à un an, le polyquaternium-1 à sa concentration (0,001 %) dans la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1), semble bien toléré chez le lapin après une administration oculaire topique quotidienne à long terme.

Cancérogénicité

Lors d'études de cancérogénicité 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 pouvoir carcinogène. Toutefois, les rats mâles n'ont reçu le médicament que pendant 82 semaines à la dose de 100 µg/kg/jour, tandis que, chez les souris, la dose maximale 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 maximale recommandée chez l'humain), basée sur la concentration plasmatique du médicament actif.

Lors d'une étude de deux ans portant sur le maléate de timolol administré par voie orale à des rats, on a noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des phéochromocytomes surréniaux 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 sur l'administration à vie de doses orales de maléate de timolol à des souris, on a noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, de polypes utérins bénins et d'adénocarcinomes mammaires chez des souris femelles à la dose de 500 mg/kg/jour (71 000 fois environ la DOMRH), mais pas aux doses de 5 et de 50 mg/kg/jour (700 ou 7 000 fois la DOMRH, respectivement). 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 la dose de 500 mg/kg/jour.

L'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires s'accompagnait d'une élévation de la prolactine sérique, qui se produisait 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 jusqu'à 60 mg (dose orale maximale recommandée chez l'humain).

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec l'association fixe de travoprost et de timolol.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec le polyquaternium-1.

Mutagenèse

Divers tests ont montré l'absence de pouvoir 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'une des deux analyses des mutations du lymphome de la souris en présence d'enzymes d'activation S9 de rat.

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

Aucune étude de mutagenèse n'a été menée avec l'association fixe de travoprost et de timolol.

Le polyquaternium-1 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*.

Reproduction et tératologie

Chez le rat, le travoprost administré à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 10 µg/kg/jour (250 fois la DOMRH de 0,04 µg/kg/jour) n'a affecté ni l'indice d'accouplement ni l'indice de fécondité, 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 la dose de 10 µg/kg/jour. Par contre, ces effets n'étaient pas observés 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 jusqu'à 3 µg/kg/jour (75 fois la DOMRH) ni chez la souris aux doses sous-cutanées atteignant jusqu'à 1,0 µg/kg/jour (25 fois la DOMRH). Le travoprost a entraîné une augmentation des pertes post-implantatoires 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 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 pondéral du nouveau-né. Le développement néonatal était également altéré, 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 jusqu'à 21 000 fois la DOMRH.

Les études de tératogénicité sur le timolol chez la souris, le rat et le lapin aux doses orales atteignant jusqu'à 50 mg/kg/jour (7 000 fois la DOMRH) n'ont permis de déceler aucune malformation fœtale. Bien qu'on ait observé un retard de 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 1 000 mg/kg/jour (142 000 fois la DOMRH) était toxique pour la mère chez les souris et se traduisait par une augmentation du nombre de résorptions 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 de travoprost et de timolol comme la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium) ou la solution ophtalmique de travoprost et de timolol (sous forme de maléate de timolol) (conservée à l'aide de polyquaternium-1).

BIBLIOGRAPHIE

- 1) The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130(4):429-40.
- 2) Tocco DJ, Duncan AEW, Deluna FA, Hucker HB, Gruber BF, Vandenneuval WJA. Physiological disposition and metabolism of timolol in man and laboratory animals. *Drug Metab Disp* 1975;3(5):361-70.
- 3) Tocco DJ, Duncan AEW, Deluna FA, Smith JL, Walker RW, Vandenneuval WJA. Timolol metabolism in man and laboratory animals. *Drug Metab Disp* 1980;8(4):236-40.
- 4) Oats JA, Brown JB. Antihypertensive Agents and the Drug Therapy of Hypertension; Sympatholytic Agents. In: Hardman J, Limbird L, Gilman A, editors. 10th Edition, Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2001. Chapter 33, p. 871-900.
- 5) Bron AM, Denis P, Nordmann JP, Rouland JF, Sellem E, Johansson M. Additive IOP reducing effect of latanoprost in patients insufficiently controlled on timolol. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(3):289-93.
- 6) DesMarchais B, Candal E, Weitzman M, Shields MB. Effect of latanoprost as adjunctive therapy. *Can J Ophthalmol* 2000;35(4):214-7.
- 7) Konstas AG, Lake S, Maltezos AC, Holmes KT, Stewart WC. Twenty-four hour intraocular pressure reduction with latanoprost compared with pilocarpine as third-line therapy in exfoliation glaucoma. *Eye* 2001;15:59-62.
- 8) Rulo AH, Greve EL, Hoyng PF. Additive effect of latanoprost, a prostaglandin F_{2α} analogue, and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 1994;78(12):899-902.
- 9) Stewart WC, Day DG, Sharpe ED, Dubiner HB, Holmes KT, Stewart JA. Efficacy and safety of timolol solution once daily vs timolol gel added to latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1999;128(6):692-6.
- 10) Orengo-Nania SD, Landry T, Von Tress M, Silver LH, Dickerson J, Weiner AL, Davis AA and the Travoprost Study Group. Travoprost significantly decreased IOP in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension when used adjunctively with timolol. *Invest Ophthalm Vis Sci* 2001;42(4):S820.
- 11) Lowenthal DT, Pitone JM, Afrime MB, Shirk J, Busby P, Kim KE, *et al.* Timolol kinetics in chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23(5):606-15.
- 12) Lotti VJ, LeDouarec JC, Stone CA. Autonomic nervous system: adrenergic antagonists. In: Sears ML editor. *Handbook of Experimental Pharmacology: Pharmacology of the Eye*. New York: Springer Verlag; 1984. Vol. 69, Chapter 5b, p. 249-77.

- 13) Hoskins Jr HD, Kass MA. Adrenergic antagonists. In: Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas, Sixth Edition. St. Louis : The CV Mosby Co; 1989, Chapter 25, p. 453-69.
- 14) Solution ophtalmique de maléate de timolol USP, 0,25 % et 0,5 % et Solution ophtalmique gélifiante de maléate de timolol, 0,25 %, 0,5 %; N^{os} de contrôle : 035734, 056940 [Monographie de produit]. Mississauga (Ontario) : Alcon Canada Inc.; mai 2000
- 15) TRAVATAN[®] Solution ophtalmique de travoprost, 0,004 %; N^o de contrôle : 082739 [Monographie de produit]. Mississauga (Ontario) : Alcon Canada Inc.; juin 2003.
- 16) Bartlett JD, Jaanus SD, Fiscella RG, Sharir M. In: Bartlett JD, Jaanus SD, editors. *Clinical Ocular Pharmacology*. 4th ed. Boston: Butterworth-Heinemann, Boston; 2001. p. 167-218.
- 17) Letchinger SL, Frohlichstein D, Gliesser DK, Higginbotham EJ, Wilensky JT, Viana MAG, *et al.* Can the concentration of timolol or the frequency of its administration be reduced? *Ophthalmology* 1993;100:1259-62.
- 18) Topper JE, Brubaker RF. Effects of timolol, epinephrine, and acetazolamide on aqueous flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1315-9.
- 19) Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol: dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol* 1977;95:605-7.
- 20) Soll DB. Evaluation of timolol in chronic open-angle glaucoma: once a day vs twice a day. *Arch Ophthalmol* 1980;98:2178-81.
- 21) Yalon M, Urinowsky E, Rothkoff L, Treister G, Blumenthal M. Frequency of timolol administration. *Am J Ophthalmol* 1981;92:526-9.
- 22) Liu JHK, Kripke DF, Weinreb RN. Comparison of the nocturnal effects of once-daily timolol and latanoprost on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004;138(3):389-95.
- 23) XALACOM (association fixe de latanoprost à 50 µg/mL et de timolol à 5 mg/mL sous forme de maléate de timolol); N^o de contrôle : 086318 [Monographie de produit]. Kirkland (Québec) : Pfizer Canada inc.; septembre 2003.
- 24) Brignole-Baudouin F, Riancho L, Liang H, Baudouin C. *In Vitro* Comparative Toxicology of BAK-Free and BAK-Preserved Travoprost/Timolol Fixed Combination and Latanoprost/Timolol Fixed Combination. *JOPT* (manuscrit déposé).
- 25) Liang H, Brignole-Baudouin F, Pauly A, Riancho L, Baudouin C. BAK-Free Travoprost/Timolol Fixed Combination versus Travoprost/Timolol Fixed Combination and Latanoprost/Timolol Fixed Combination: *In Vivo* Ocular Surface Study. *Mol Vis* (manuscrit déposé)
- 26) Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008;86:716-26.
- 27) Baudouin C, Antoine L, Liang H, Aude P, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. Sous presse, *Prog in Ret and Eye Res* 2010; 1-23.
- 28) Broadway DC, Grierson I, Hitchings R. Adverse effects of topical antiglaucoma medications on the conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1993;77:590-96.

- 29) Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical glaucoma medication. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1446-54.
- 30) De-Jong C, Stolwijk T, Kuppens E. Topical timolol with and without benzalkonium chloride: epithelial permeability and autofluorescence of the cornea in glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232(4):221-4.
- 31) Inoue K, Okugawa K, Sato S, Inoue Y, Tomita G, Oshika T *et al.* Ocular factors relevant to anti-glaucoma eye drop-related keratoepitheliopathy. *J Glaucoma* 2003;12:480-5
- 32) Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma* 2003;12(6):486-90.
- 33) Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17(5):350-5.
- 34) Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, Traversi C, Mittica V, Malandrini A *et al.* An *in vivo* microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009;147:725-35.
- 35) Zimmerman TJ, Baumann JD, Hetherington J. Side effects of timolol. *Surv Ophthalmol* 1983;28:243-9.
- 36) Monographie de produit – DuoTrav^{MD} PQ (Solution ophtalmique de travoprost et de maléate de timolol) travoprost 0,004 % p/v et timolol 0,5 % p/v (sous forme de maléate de timolol) avec Polyquad^{MD} (0,001 % de polyquaternium-1) comme agent de conservation. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Date de révision : November 27, 2017.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Pr APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ

Solution ophtalmique de travoprost/timolol (sous forme de maléate de timolol), avec 0,001 % de polyquaternium-1 comme agent de conservation

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ et à chaque renouvellement de prescription. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ est-il utilisé?

On constate une augmentation de la pression intra-oculaire chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une pression élevée dans les yeux (hypertension oculaire). Si elle n'est pas traitée, cette pression accrue peut endommager des nerfs à l'intérieur des yeux, ce qui se traduit en définitive par une altération de la vue.

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ est une association fixe de deux médicaments, le travoprost et le timolol, qui sont utilisés pour abaisser la pression oculaire chez les adultes présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

Comment APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ agit-il?

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ abaisse la pression à l'intérieur de vos yeux grâce à l'action :

- du travoprost (*analogue de prostaglandine*), qui agit en augmentant le débit de liquide sortant de l'œil.
- du timolol (*bêtabloquant*), qui diminue la production de liquide dans l'œil.

Ne prenez pas APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ si vous :

- avez ou avez eu une réaction inhabituelle ou allergique au travoprost, au timolol ou à tout autre ingrédient d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ (voir **Quels sont les ingrédients d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ**).
- êtes enceinte ou prévoyez de concevoir.
- avez ou avez eu une affection pulmonaire, par exemple de l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).
- présentez certains types d'affection cardiaque, cardiopathie ou problème cardiaque tel qu'une maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, une insuffisance cardiaque ou une fréquence cardiaque réduite (bradycardie).

Quels sont les ingrédients d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ?

Ingrédients médicinaux : 0,04 mg/mL de travoprost et 5 mg/mL de timolol (sous forme de maléate de timolol).

Ingrédients non médicinaux : acide borique, mannitol, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, propylèneglycol, polyquaternium-1 (agent de conservation), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique et eau pour injection.

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ est offert sous les formes posologiques suivantes :

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ est une solution oculaire stérile, administrée sous forme de gouttes, présentée en bouteille contenant 2,5 mL de solution ou 5 mL de solution.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-TRAVOPROST-TIMOP 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 :

- avez du diabète, une hypoglycémie, une affection thyroïdienne (thyrotoxicose) ou des problèmes rénaux.
- présentez une faiblesse musculaire ou avez reçu un diagnostic de myasthénie grave (affection causant une faiblesse anormale dans certains muscles).
- avez une cardiopathie, une hypotension, des problèmes de circulation générale ou des problèmes de circulation sanguine vers le cerveau.
- allaitez ou envisagez d'allaiter.
- envisagez une opération chirurgicale.
- avez déjà présenté une réaction allergique (anaphylactique) grave
- avez eu une opération de la cataracte, une blessure à l'œil ou une inflammation de l'œil.
- utilisez d'autres bêtabloquants ou analogues de prostaglandine.

CESSEZ de prendre APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ en cas de réaction allergique pendant l'utilisation d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ.

Consultez votre médecin si les événements suivants se produisent après avoir utilisé APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ :

- vous développez une infection des yeux ou des paupières.
- vous vous blessez un œil ou les deux yeux.
- vous prévoyez une opération chirurgicale.

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 d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ peut causer un brunissement de la couleur des yeux ou un épaissement, un allongement et un assombrissement des cils. Ces changements peuvent être permanents. Si vous utilisez APO-TRAVOPROST-TIMOP 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.

Port de lentilles cornéennes

Ne gardez pas vos lentilles cornéennes quand vous vous administrez APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ. Enlevez vos lentilles cornéennes avant d'appliquer APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ et attendez 15 minutes au moins avant de les remettre.

Contact avec la peau

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ contient du propylèneglycol et de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, qui peuvent causer des réactions cutanées. Éviter tout contact accidentel avec la peau, les yeux et les muqueuses. Essuyer tout liquide renversé et rincer les zones de contact avec de l'eau.

Conduite d'un véhicule et utilisation d'une machine

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ peut vous rendre somnolent ou brouiller momentanément votre vue. Si l'un des effets mentionnés survient, attendez qu'ils se dissipent et que votre vue redevienne normale avant de conduire un véhicule ou utiliser une machine.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse.

Informez votre médecin de tout médicament que vous prenez actuellement, que vous avez pris récemment ou que vous prévoyez de prendre, qu'il s'agisse de médicaments d'ordonnance ou en vente libre.

Médicaments qui peuvent interagir avec APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ :

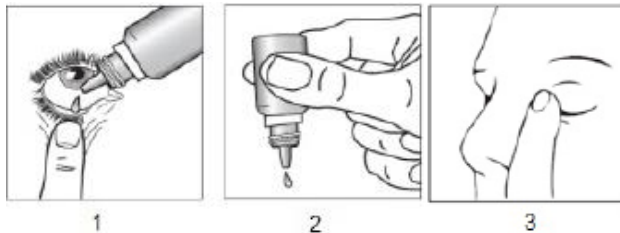
- Les digitaliques (*traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et des problèmes du rythme cardiaque*).
- Les antagonistes calciques.
- Les médicaments réducteurs des catécholamines, comme la réserpine (*traitement de l'hypertension*).
- La quinidine (*un antiarythmique*).
- L'adrénaline injectable (*traitement des réactions allergiques graves*).
- Les dépresseurs du système nerveux central.
- Les antidépresseurs tricycliques.
- Les autres médicaments bêtabloquants.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle pour les adultes :

Administrez une goutte d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ dans l'œil atteint ou dans les deux yeux une fois par jour, le matin ou le soir.

Comment prendre APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ :



1. Prenez la bouteille d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ et un miroir.
2. Lavez-vous les mains.
3. Ouvrez la bouteille en veillant à ne pas toucher le compte-gouttes.
4. Saisissez la bouteille, pointée vers le bas, entre le pouce et d'autres doigts.
5. 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).
6. Rapprochez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Utilisez le miroir au besoin.

7. 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.
8. Serrez doucement la bouteille pour faire tomber une seule goutte d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ (image 2). Après avoir instillé APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ, placez un doigt dans le coin de l'œil, côté nez (image 3). Cela aide à empêcher qu'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ passe dans le reste de l'organisme.
9. Si la goutte tombe à côté de l'œil, essuyez-la avec un mouchoir et essayez encore.
10. Recommencez l'opération pour l'autre œil si vous devez traiter les deux yeux.
11. Refermez hermétiquement la bouteille tout de suite après l'utilisation.
12. Lavez-vous les mains après l'utilisation.

Si vous vous administrez plus d'un type de médicament dans les yeux, attendez 5 minutes au moins entre APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ et les autres gouttes.

Éviter tout contact inutile avec la peau.

Dose manquée :

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

Surdosage :

En cas de surdosage, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptôme.

Si vous instillez dans un œil plus d'APO-TRAVOPROST-TIMOP 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 gouttes qu'au moment de la dose normale suivante.

En cas d'ingestion accidentelle d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ ?

Comme tout médicament, APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ peut avoir des effets secondaires chez certaines personnes. Ces effets peuvent être désagréables, mais disparaissent rapidement dans la plupart des cas. Vous pouvez habituellement continuer d'instiller les gouttes, à moins que les effets ne soient graves. Si cela vous préoccupe, parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien.

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 et 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 pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, perturbation de l'attention, étourdissements, nervosité, 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, gêne 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 mesures à prendre | | | |
|---|---|--------------|--|
| Symptôme / effet | Parlez-en à votre professionnel de la santé | | Cessez le médicament et consultez d'urgence un médecin |
| | Cas graves | Tous les cas | |
| Inconnu Réaction allergique Symptômes, dont le gonflement ou l'inflammation de l'œil, la difficulté à respirer | | | * |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

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

- 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
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Entreposage :

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

Conservez les gouttes à une température comprise entre 2 °C et 25 °C. Il est inutile de les réfrigérer. Jetez la bouteille 120 jours après l'avoir ouverte pour la première fois.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la bouteille ou sur la boîte.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-TRAVOPROST-TIMOP PQ :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé, qui contient les renseignements sur le médicament destinés aux patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>) Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708

La présente notice a été rédigée par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 26 février 2020