

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### APO-TRAVOPROST Z

Solution ophtalmique de travoprost USP

0,004 % p/v

Traitement de la pression intra-oculaire élevée  
Analogue de la prostaglandine F<sub>2α</sub>

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto Ontario  
M9L 1T9

Date de révision :  
01 novembre 2013

N° de contrôle : 156145

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### APO-TRAVOPROST Z

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

CLASSE THÉRAPEUTIQUE :  
Thérapie de la pression intra-oculaire élevée  
Analogue de la prostaglandine F<sub>2α</sub>

## ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mécanisme d'action

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

### Pharmacocinétique/pharmacodynamie

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

### **Absorption**

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

## Distribution

La forme acide libre du travoprost est modérément distribuée dans les tissus de l'organisme, avec un volume de distribution de 2,6 L/kg chez le rat. Le niveau de radioactivité dans les tissus du rat après administration sous-cutanée d'une dose unique de travoprost marqué au C<sup>14</sup> diminuait rapidement durant les 3 premières heures et, au bout de 24 heures, se trouvait au voisinage ou au-dessous de la limite de détection (< 0,2 — 6 ng équiv./g). La liaison de la forme d'acide libre du travoprost aux protéines du plasma est modérée, 80 %, et linéaire sur une plage de concentrations de 0,10 à 100 ng/mL (facteur de 10 000).

## Métabolisme

Le métabolisme du travoprost a été étudié chez le rat, le chien et le singe. Dans la circulation générale, la forme d'acide libre du travoprost est rapidement et largement métabolisée dans les reins, le foie et les poumons en métabolites inactifs. Les biotransformations qui interviennent sont les suivantes : une bêta-oxydation de la chaîne  $\alpha$ (acide carboxylique) donnant des analogues 1,2-dinor et 1,2,3,4-tétranol, une oxydation du groupe 15-hydroxyl et la réduction de la double liaison 13,14.

## Excrétion

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

## Études cliniques

La solution ophtalmique TRAVATAN<sup>MD</sup> Z\* (travoprost) est une formulation de la solution ophtalmique TRAVATAN<sup>MD</sup>\* (travoprost) sans benzalkonium. Lors de trois études cliniques contrôlées, de durée comprise entre 6 et 12 mois, on a traité des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire 1 fois/jour, le soir, avec la solution TRAVATAN<sup>MD</sup>\* à 0,004 %. La solution TRAVATAN<sup>MD</sup>\* a abaissé la PIO d'une quantité comprise entre 6,7 et 9,0 mm Hg. La réduction de la PIO diurne était stabilisée 2 semaines seulement après le début du traitement et s'est maintenue au cours de la période de traitement de 6 à 12 mois.

Lors d'une étude contrôlée multicentrique randomisée, des patients (dont la PIO moyenne à la base était comprise entre 24 et 26 mm Hg avec TIMOPTIC\* 0,5 % 2 fois/jour) ont été traités avec la solution ophtalmique TRAVATAN<sup>MD</sup>\* à 0,004 % administrée 1 fois/jour en adjuvant à TIMOPTIC\*0,5 % administré 2 fois/jour. Ces patients ont bénéficié d'une réduction supplémentaire de la PIO de 6 à 7 mm Hg.

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

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

| N° de l'étude | Conception de l'étude  | Posologie, voie d'administration et durée  | Sujets de l'étude | Âge moyen (intervalle) | Sexe           |
|---------------|--|--|-------------------|------------------------|----------------|
| 1 -C-97-71    | Étude multicentrique, randomisée, à triple insu, à groupes parallèles et contrôle actif chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.  | 1 goutte 1 fois/jour de placebo (8 h) + 1 goutte 1 fois/jour (20 h) de travoprost 0,004 % ou 0,0015 %; 1 goutte 1 fois/jour de placebo (8 h) + 1 goutte 1 fois/jour (20 h) de latanoprost 0,005 %; ou 1 goutte 2 fois/jour de TIMOPTIC 0,5 % (8 h et 20 h). 12 mois. | 787               | 64,2 ans<br>(22 – 94)  | 392 M<br>395 F |
| 2 -C-97-72    | Étude multicentrique, randomisée, à triple insu, à groupes parallèles et contrôle actif chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.  | 1 goutte 1 fois/jour de placebo (8 h) + 1 goutte 1 fois/jour (20 h) de travoprost 0,004 % ou 0,0015 %; ou 1 goutte de TIMOPTIC 0,5% (8 h et 20 h). 6 mois.   | 594               | 63,7 ans<br>(21 – 91)  | 293 M<br>301 F |
| 3 -C-97-73    | Étude multicentrique, randomisée, à triple insu, contrôlée par le véhicule, à groupes parallèles chez des patients dont le glaucome à angle ouvert ou l'hypertension oculaire n'était pas contrôlé par 3 semaines de traitement initial par TIMOPTIC 0,5 % administré 2 fois/jour. | 1 goutte 1 fois/jour (20 h) de travoprost 0,004 % ou 0,0015 % plus 1 goutte 2 fois/jour de TIMOPTIC 0,5 % au su (8 h et 20 h); ou 1 goutte 1 fois/jour (8 h) de placebo plus 1 goutte 2 fois/jour de TIMOPTIC 0,5 % au su (8 h et 20 h). 6 mois.                     | 410               | 63,7 ans<br>(11 – 89)  | 180 M<br>230 F |
| 4 -C-97-79    | Étude multicentrique, randomisée, à triple insu, à groupes parallèles et contrôle actif chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.  | 1 goutte 1 fois/jour de placebo (9 h) + 1 goutte 1 fois/jour (21 h) de travoprost 0,004 % ou 0,0015 %; ou 1 goutte 2 fois/jour de TIMOPTIC 0,5 % (9 h et 21 h). 9 mois.  | 572               | 63,3 ans<br>(31 – 88)  | 284 M<br>288 F |
| 5 -C-01-74    | Étude multicentrique, randomisée, à double insu, à groupes parallèles et contrôle actif chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.  | 1 goutte 1 fois/jour de placebo (9 h) + 1 goutte 1 fois/jour (21 h) de travoprost 0,004 %; ou 1 goutte 1 fois/jour de latanoprost/timolol 0,5 % (9 h) + 1 goutte 1 fois/jour de placebo (21 h). 6 semaines   | 106               | 68,0 ans<br>(34 – 86)  | 46 M<br>60 F   |

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

| Étude<br>(Durée)           | PIO moyenne de<br>base (mm Hg) |      |      | Changement de la PIO moyenne par<br>rapport à la base (mm Hg) |       |       |
|----------------------------|--------------------------------|------|------|---|-------|-------|
|                            | 8 h                            | 10 h | 16 h | 8 h   | 10 h  | 16 h  |
| <b>C-97-71</b>             |                                |      |      |   |       |       |
| TRAVATAN                   | 26,8                           | 25,2 | 24,6 | -7,6  | -7,4  | -6,9  |
| Timolol                    | 26,9                           | 25,3 | 24,6 | -6,7*   | -6,1* | -5,3* |
| Latanoprost                | 26,9                           | 25,2 | 24,9 | -7,7  | -6,9  | -6,3* |
| <b>C-97-72</b>             |                                |      |      |   |       |       |
| TRAVATAN                   | 27,3                           | 25,7 | 25,1 | -7,6  | -7,2  | -7,0  |
| Timolol                    | 27,4                           | 25,8 | 25,4 | -6,8*   | -6,0* | -5,1* |
| <b>C-97-73</b>             |                                |      |      |   |       |       |
| TRAVATAN/timolol           | 26,0                           | 24,5 | 24,6 | -6,8  | -6,4  | -6,0  |
| Timolol                    | 26,4                           | 24,8 | 24,4 | -2,6*   | -1,8* | -1,6* |
| <b>C-97-79<sup>a</sup></b> |                                |      |      |   |       |       |
| TRAVATAN                   | 27,4                           | 26,5 | 25,6 | -8,8  | -8,7  | -8,2  |
| Timolol                    | 27,0                           | 26,2 | 25,1 | -7,7*   | -7,5* | -6,6* |
| <b>C-01-74<sup>b</sup></b> |                                |      |      |   |       |       |
| TRAVATAN                   | 25,3                           | --   | 24,3 | -6,9  | --    | -6,8  |
| Latanoprost/timolol        | 24,6                           | --   | 23,9 | -6,4  | --    | -6,1  |

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

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

\* $p < 0,05$  pour les comparaisons entre groupes par rapport à TRAVATAN<sup>MD</sup>.

On a mené une étude clinique de base de 9 mois, avec une phase de prolongation de 5 ans, pour évaluer l'innocuité à long terme de l'administration de la solution TRAVATAN<sup>MD\*</sup> une fois par jour, le soir. Globalement, 196 patients ont été inscrits dans l'étude clinique de prolongation de 5 ans, dont 67 ont été exposés à la solution TRAVATAN<sup>MD\*</sup> 0,004 %. La solution TRAVATAN<sup>MD\*</sup> a maintenu un contrôle de la PIO à long terme cliniquement pertinent chez tous les patients pendant près de 6 ans. L'incidence globale de décoloration de l'iris chez les patients traités par la solution TRAVATAN<sup>MD</sup> était de 11,9 %. Les effets indésirables de décoloration de l'iris étaient légers et n'ont pas interrompu la participation de patients à l'étude. L'observation d'une augmentation de la décoloration de l'iris n'a eu aucun effet sur l'incidence, la nature ou la sévérité des événements indésirables signalés au cours de l'étude. La réduction de la PIO était similaire, indépendamment de la progression de la décoloration de l'iris.

Lors d'une étude clinique de 3 mois, la solution TRAVATAN<sup>MD</sup> Z\* administrée 1 fois/jour, le soir, a montré une efficacité d'abaissement de la PIO qui est équivalente à celle de la solution TRAVATAN<sup>MD\*</sup> administrée 1 fois/jour. Les réductions moyennes maximums de la PIO avec la solution TRAVATAN<sup>MD</sup> Z (8,5 mm Hg) et la solution TRAVATAN<sup>MD\*</sup> solution (8,4 mm Hg) correspondent à des réductions de 31 % environ dans chaque groupe. Toutes les réductions

moyennes étaient cliniquement pertinentes et statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ).

## INDICATIONS ET UTILISATIONS

La solution ophtalmique APO-TRAVOPROST Z (travoprost USP) est indiquée pour l'abaissement de la pression intra-oculaire chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

## CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue à tout ingrédient de ce produit (voir Informations pharmacologiques). La solution ophtalmique APO-TRAVOPROST Z (travoprost USP) peut interférer avec le maintien de la grossesse et ne devrait pas être utilisée par les femmes enceintes ou cherchant à concevoir.

## MISES EN GARDE

### Effets oculaires

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

On a aussi signalé un assombrissement de la peau périorbitaire et/ou des paupières, associé à l'utilisation de la solution TRAVATAN<sup>MD</sup> Z\*.

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

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

On ne dispose d'aucune expérience d'utilisation de la solution ophtalmique TRAVATAN<sup>MD</sup> Z\* (travoprost) dans des cas d'affection oculaire inflammatoire, de glaucome néovasculaire ou de glaucome à angle fermé.

### **Effets généraux**

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

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

### **PRÉCAUTIONS**

On a signalé des cas de kératite bactérienne associés à l'utilisation de bouteilles multidoses de produits ophtalmiques topiques. Ces cas étaient dus pour la plupart à une contamination par inadvertance des bouteilles par le patient présentant une maladie concomitante de la cornée ou une perturbation de la surface épithéliale (voir Informations à fournir aux patients).

Il peut se produire chez les patients une lente augmentation de la pigmentation brune de l'iris. Cette augmentation de la pigmentation peut être indécélable pendant des mois ou des années (voir Mises en garde).

La solution ophtalmique de travoprost devrait être utilisée avec prudence chez les patients présentant une inflammation intra-oculaire active (iritis/uvéïte).

On a signalé des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire cystoïde, durant un traitement par des analogues de la prostaglandine F<sub>2α</sub>. Ces cas ont été observés surtout chez des patients aphakes, chez des patients pseudophakes dont la capsule postérieure est déchirée ou chez des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. La solution ophtalmique de travoprost devrait être utilisée avec prudence chez ces patients.

La solution ophtalmique TRAVATAN<sup>MD</sup> Z\* (travoprost) est une formulation de la solution ophtalmique TRAVATAN<sup>MD\*</sup> (travoprost) sans benzalkonium. La solution TRAVATAN<sup>MD\*</sup> a été étudiée en adjuvant à TIMOPTIC\* lors d'études cliniques de phase III. Aucune autre étude du travoprost en adjuvant n'a été menée.

La solution TRAVATAN<sup>MD\*</sup> a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à sévère (stade A à C de la classification Child-Pugh) ou une insuffisance rénale légère à sévère (clairance de la créatinine allant de 14 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à 77 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). On n'a observé chez ces patients présentant une insuffisance (légère, modérée ou sévère) de la fonction hépatique ou de la fonction rénale aucun changement pertinent, ni dans l'hématologie, ni dans la chimie du sang, ni dans les données d'analyse d'urine, ni dans la concentration plasmatique en

acides libres. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale.

Les porteurs de lentilles cornéennes doivent enlever leurs lentilles avant d'instiller la solution de travoprost. Ils peuvent les remettre 15 minutes après l'instillation.

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

### **Femmes qui allaitent**

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

### **Enfants**

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

### **Informations à fournir aux patients**

Il convient de communiquer aux patients toutes les informations des sections Mises en garde et Précautions.

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

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

Recommander aux patients de consulter immédiatement leur médecin en cas de symptômes d'hypersensibilité, en particulier des réactions affectant la conjonctive ou les paupières.

Les porteurs de lentilles cornéennes doivent enlever leurs lentilles avant d'instiller la solution de travoprost. Ils peuvent les remettre 15 minutes après l'instillation.

Si un patient utilise plus d'un médicament ophtalmique topique, il doit attendre cinq (5) minutes au moins entre les instillations de médicaments.

### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

La solution ophtalmique TRAVATAN<sup>MD</sup> Z\* (travoprost) est une formulation de la solution ophtalmique TRAVATAN<sup>MD\*</sup> (travoprost) sans benzalkonium. L'hyperémie oculaire a été signalée chez 40 % de tous les patients utilisant la solution ophtalmique TRAVATAN<sup>MD\*</sup> (travoprost) et la solution ophtalmique TRAVATAN<sup>MD</sup> Z\* (travoprost). Dans 80 à 90 % des cas environ, l'hyperémie

oculaire était légère et s'est atténuée sans traitement avec le temps. Jusqu'à 3 % des patients ont arrêté le traitement à cause d'une hyperémie conjonctivale. Le tableau 1 résume les réactions indésirables signalées avec la solution TRAVATAN<sup>MD\*</sup>.

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

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

|                                       | TRAVATAN* 0,004 %<br>N = 656 |      | TRAVATAN* 0,004 % + timolol 0,5 %<br>N = 145 |      |
|---------------------------------------|------------------------------|------|--|------|
|                                       | N                            | %    | N  | %    |
| <b>Événements oculaires</b>           |                              |      |  |      |
| Hyperémie de l'œil                    | 259                          | 39,5 | 52   | 35,9 |
| Sensation désagréable                 | 35                           | 5,3  | 7  | 4,8  |
| Démangeaisons                         | 48                           | 7,3  | 5  | 3,4  |
| Baisse de l'acuité visuelle           | 29                           | 4,4  | 6  | 4,1  |
| Décoloration de l'iris <sup>a</sup>   | 15                           | 2,3  | 0  |      |
| Sécheresse oculaire                   | 20                           | 3,0  | 8  | 5,5  |
| Sensation de corps étranger           | 24                           | 3,7  | 4  | 2,8  |
| Douleur oculaire                      | 33                           | 5,0  | 6  | 4,1  |
| Kératite                              | 17                           | 2,6  | 3  | 2,1  |
| Vision brouillée                      | 13                           | 2,0  | 3  | 2,1  |
| Cataracte (sans autre indication)     | 13                           | 2,0  | 1  | 0,7  |
| Blépharite                            | 11                           | 1,7  | 2  | 1,4  |
| Leucocytes                            | 7                            | 1,1  | 6  | 4,1  |
| Hémorragie sous conjonctivale         | 7                            | 1,1  | 0  |      |
| Conjonctivite                         | 10                           | 1,5  | 2  | 1,4  |
| Libération de protéines               | 7                            | 1,1  | 2  | 1,4  |
| Photophobie                           | 8                            | 1,2  | 4  | 2,8  |
| Larmoiement                           | 7                            | 1,1  | 3  | 2,1  |
| Affection des paupières               | 1 <sup>b</sup>               | 0,2  | 3 <sup>c</sup>                               | 2,1  |
| Fatigue oculaire                      | 2                            | 0,3  | 2  | 1,4  |
| Sensation de collage                  | 1                            | 0,2  | 2  | 1,4  |
| <b>Événements non oculaires</b>       |                              |      |  |      |
| <b><i>Corps dans son ensemble</i></b> |                              |      |  |      |
| Intervention chirurgicale/médicale    | 31                           | 4,7  | 4  | 2,8  |
| Infection                             | 24                           | 3,7  | 3  | 2,1  |
| Maux de tête                          | 20                           | 3,0  | 2  | 1,4  |
| Douleur                               | 14                           | 2,1  | 0  |      |
| Lésion accidentelle                   | 17                           | 2,6  | 1  | 0,7  |
| Syndrome de rhume                     | 10                           | 1,5  | 3  | 2,1  |
| Syndrome grippal                      | 17                           | 2,6  | 2  | 1,4  |
| Allergie                              | 3                            | 0,5  | 2  | 1,4  |

|   | TRAVATAN* 0,004 %<br>N = 656 |     | TRAVATAN* 0,004 % + timolol 0,5 %<br>N = 145 |     |
|---|------------------------------|-----|--|-----|
|   | N                            | %   | N  | %   |
| <b>Système cardio-vasculaire</b>            |                              |     |  |     |
| Hypertension                                | 27                           | 4,1 | 2  | 1,4 |
| <b>Tube digestif</b>                        |                              |     |  |     |
| Trouble gastro-intestinal                   | 10                           | 1,5 | 1  | 0,7 |
| <b>Événements métaboliques et nutritifs</b> |                              |     |  |     |
| Hypercholestérolémie                        | 11                           | 1,7 | 0  |     |
| <b>Système nerveux</b>                      |                              |     |  |     |
| Dépression                                  | 9                            | 1,4 | 2  | 1,4 |
| <b>Système respiratoire</b>                 |                              |     |  |     |
| Sinusite                                    | 11                           | 1,7 | 3  | 2,1 |
| Bronchite                                   | 7                            | 1,1 | 1  | 0,7 |
| Rhinite                                     | 7                            | 1,1 | 1  | 0,7 |
| <b>Système génito-urinaire</b>              |                              |     |  |     |
| Infection urinaire                          | 7                            | 1,1 | 3  | 2,1 |
| Trouble de la prostate                      | 6                            | 0,9 | 2  | 1,4 |

<sup>a</sup> augmentation de la pigmentation brune de l'iris

<sup>b</sup> Pigment sur les paupières (1)

<sup>c</sup> vaisseau important (1), point douloureux (1), lésion palpébrale (1)

Un profil d'innocuité similaire a été observé lors d'une étude clinique d'une durée de 3 mois, comparant le traitement par la solution TRAVATAN<sup>MD</sup> Z\* (399 patients, 1 fois/jour, le soir) au traitement par la solution TRAVATAN<sup>MD</sup>\* (400 patients, 1 fois/jour, le soir).

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

**Troubles oculaires :** Œdème cornéen et œdème maculaire.

**Troubles non oculaires :**

Troubles cardiaques : bradycardie et tachycardie.

Troubles généraux et affections au point d'administration : malaise thoracique. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme et dyspnée.

On a publié quelques rapports de cas d'iritis/uvéite associés à l'utilisation du travoprost. Ces cas se sont produits quelques jours après l'utilisation du travoprost par des patients sans antécédent d'iritis/uvéite. Tous ces cas se sont résolus après l'arrêt du travoprost, avec ou sans traitement par un corticostéroïde.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

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

En cas de surdosage par la solution ophtalmique de travoprost, le traitement devrait être symptomatique.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

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

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

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

## INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

### Substance médicamenteuse :

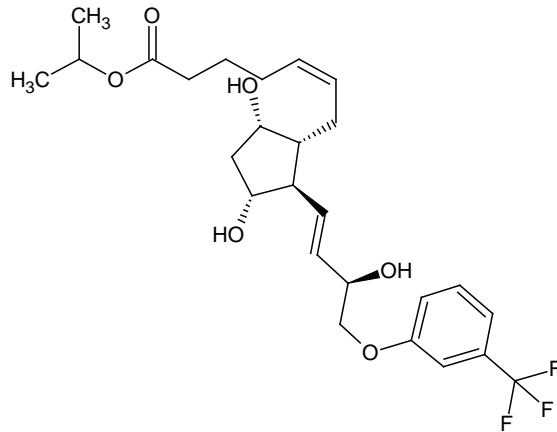
**Nom commun :** Travoprost

**Nom chimique :** [1*R*-[1α(*Z*),2β(1*E*,3*R*<sup>\*</sup>),3α,5α]]-7-[3,5-dihydroxy-2-[3-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]-1-butényl]cyclopentyl]-5-acide hepténoïque, 1-méthyléthyl ester

USP :

- 1) [1*R*-[1α(*Z*),2β(1*E*,3*R*<sup>\*</sup>),3α,5α]]-7-[3,5-dihydroxy-2-[3-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]-1-butényl]cyclopentyl]-5-acide hepténoïque, 1-méthyléthyl ester.
- 2) (*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(1*E*,3*R*)-3-hydroxy-4-[(α,α,α-trifluoro-*m*-tolyl)oxy]-1-butényl]cyclopentyl]-5-hepténoate d'isopropyle

### Formule structurale :



**Formule moléculaire :** C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>.

**Masse moléculaire :** 500,55

**Description :** Le travoprost est une huile jaune, d'incolore à jaune pâle

**Solubilité :** Très soluble dans l'acétonitrile, le toluène, l'acétate d'éthyle et le méthanol. Pratiquement insoluble dans l'eau et l'hexane

### Composition

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

Chaque mL de solution APO-TRAVOPROST Z USP à 0,004 % p/v contient 40 µg de travoprost. Ingrédients inactifs : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, système de conservation (acide borique, propylèneglycol, sorbitol, chlorure de zinc) et hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (ajustement du pH) et de l'eau pour injection. Conservation dans la bouteille par un système tamponné ionique.

**Stabilité et recommandation d'entreposage** : Entreposer à 2 °C et 25 °C (36° et 77°F). Après ouverture, à utiliser dans 28 jours.

## **DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

La solution ophtalmique APO-TRAVOPROST Z (travoprost) à 0,004 % p/v USP est une solution aqueuse stérile, isotonique et tamponnée contenant un agent de conservation. Elle est présentée dans un flacon ophtalmique en polypropylène translucide de 5 mL contenant 2,5 mL ou 5 mL de solution. Ce flacon est muni d'un compte-gouttes ophtalmique en polypropylène translucide et d'un bouchon turquoise en polypropylène opaque recouvert d'un manchon témoin d'inviolabilité.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

### APO-TRAVOPROST Z Solution ophtalmique de travoprost USP à 0,004 % (p/v)

Médicament pour le traitement de la pression intra-oculaire élevée

---

**Informations pour le patient :** Solution ophtalmique APO-TRAVOPROST Z (travoprost USP).

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

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

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

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

#### 1. PROPRIÉTÉS DE LA SOLUTION OPHTALMIQUE APO-TRAVOPROST Z

**La solution APO-TRAVOPROST Z est utilisée pour traiter une pression intra-oculaire élevée.** Une telle pression peut mener à une maladie appelée **glaucome**.

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

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

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

#### 2. AVANT D'UTILISER LA SOLUTION OPHTALMIQUE APO-TRAVOPROST Z

**N'utilisez pas la solution APO-TRAVOPROST Z...**

- **si vous êtes allergique** aux analogues de prostaglandine ou à l'un des ingrédients du produit (voir Autres ingrédients).
  - **si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être**  
Demandez conseil à votre médecin.
-

### **Soyez particulièrement prudent(e) en utilisant la solution APO-TRAVOPROST Z...**

- **si vous portez des lentilles cornéennes souples.** N'instillez pas les gouttes alors que vous portez vos lentilles. Attendez 15 minutes après l'instillation avant de remettre vos lentilles.
- **Si vous allaitez, la solution APO-TRAVOPROST Z** peut passer dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin.
- La solution **APO-TRAVOPROST Z** ne doit pas être utilisée par des personnes de moins de 18 ans.
- La solution **APO-TRAVOPROST Z** peut accentuer la couleur de vos cils et en accroître la longueur, l'épaisseur et/ou le nombre.
- La solution **APO-TRAVOPROST Z** peut changer la couleur de vos yeux. Elle peut accentuer la composante brune de l'iris (partie colorée de l'œil).
- Si vous utilisez la solution **APO-TRAVOPROST Z** dans un œil seulement, les changements possibles de la couleur de l'iris, de la peau autour de l'œil ou des cils peuvent **apparaître dans l'œil traité uniquement**.
- Ces changements de pigmentation et de croissance des cils peuvent être permanents.
- Si le produit entre en contact avec la peau, lavez-la immédiatement.
- Avertissez votre médecin si vous allez subir une opération oculaire.
- Avertissez immédiatement votre médecin s'il se produit une infection ou une irritation de l'œil ou en cas de dommage, quel qu'il soit, à l'œil pendant que vous prenez la solution **APO-TRAVOPROST Z**.

### **Conduite d'un véhicule ou utilisation d'une machine**

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

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

## **3. MODE D'EMPLOI DE LA SOLUTION OPHTALMIQUE APO-TRAVOPROST Z**

### **Dose habituelle**

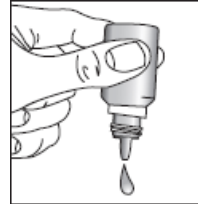
Adultes : **1 goutte dans l'œil ou les yeux affectés, une fois par jour.** Le soir est le meilleur temps pour instiller le médicament.

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

Utilisez la solution **APO-TRAVOPROST Z** uniquement dans les yeux.



1



2

### Mode d'emploi

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

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

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

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

### Surdosage :

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

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

## 4. EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

La solution ophtalmique **APO-TRAVOPROST Z** peut avoir des effets secondaires chez certains utilisateurs. Ces effets sont parfois désagréables, mais la plupart disparaissent

rapidement.

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

### **Effets secondaires communs**

*Les effets suivants peuvent affecter 1 personne sur 3 environ.*

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

*Les effets suivants peuvent affecter 5 personnes sur 100 environ.*

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

**Effets corporels** : maux de tête.

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

### **SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'usage d'un médicament au programme Canada Vigilance, comme suit :**

- en ligne : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de notification du programme Canada Vigilance et en le retournant :
  - par télécopieur (numéro sans frais) :  
1-866-678-6789 ou
  - par courrier :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des enveloppes affranchies, le formulaire de Canada Vigilance et les directives sur le signalement des effets secondaires sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada, à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

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

## 5. ENTREPOSAGE DE LA SOLUTION OPHTALMIQUE APO-TRAVOPROST Z

**Rangez le médicament dans un endroit sûr**, hors de la vue ou de l'atteinte des enfants. Ce médicament vous a été prescrit personnellement. Vous ne devez en donner à personne d'autre, car en donner à une autre personne pourrait être dangereux pour elle, même si elle a la même maladie que vous.

Entreposez le produit entre 2 °C et 25 °C (36° et 77°F). La réfrigération n'est pas nécessaire.

Après ouverture, à utiliser dans 28 jours.

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

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

## 6. POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir le présent document et la monographie de produit complète, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au :

1-800-667-4708

La présente notice se trouve également à l'adresse <http://www.apotex.ca/products>

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

## PHARMACOLOGIE

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

### Études *in vitro*

#### Liaison aux récepteurs

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

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

#### Titrages fonctionnels des prostaglandines

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

|                          | Étude des seconds messagers : activité et efficacité |  |   |
|--------------------------|--|--|---|
|                          | Renouvellement de la PI, récepteurs FP               | Stimulation de la cyclase, récepteurs DP | Stimulation de la cyclase, récepteurs EP2 |
| Travoprost, acide libre  | 4 nM (E <sub>max</sub> = 100 %)                      | Inactive                                 | Inactive                                  |
| Latanoprost, acide libre | 27 nM (E <sub>max</sub> = 75%)                       | Inactive                                 | Inactive                                  |

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

#### Pharmacologie animale :

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

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

| Dose (ug)  | PIO de base | Nombre de doses/nombre d'heures après l'administration<br>% ± ETM<br>(mm Hg ± ETM) |   |  |   |   |   |   |
|------------|-------------|--|---|--|---|---|---|---|
|            |             | 1/2 <sup>2</sup>   | 1/4                                     | 1/6                                    | 4/16                                    | 5/2                                     | 5/4                                     | 5/6                                     |
| 0.1 [P/P]  | 36,8        | 1,8 ± 6,4<br>(1,7 ± 2,6)   | 7,7 ± 6,8<br>(3,9 ± 3,0)                | 9,3 ± 8,1<br>(4,8 ± 3,8)               | 16,9 <sup>4</sup> ± 4,3<br>(6,8 ± 1,9)  | 22,7 <sup>4</sup> ± 5,8<br>(9,3 ± 3,1)  | 21,8 <sup>4</sup> ± 6,8<br>(9,2 ± 3,5)  | 15,3 ± 7,6<br>(6,6 ± 3,6)               |
| Véhicule   | 41,4        | 16,4 ± 8,3<br>(8,4 ± 5,1)  | 19,0 ± 8,4<br>(10,2 ± 2,6)              | 20,7 ± 7,7<br>(10,6 ± 3,0)             | 8,1 ± 1,9<br>(3,8 ± 6,1)                | 14,7 ± 9,8<br>(8,4 ± 3,3)               | 16,9 ± 8,7<br>(9,0 ± 3,4)               | 9,4 ± 9,0<br>(6,4 ± 3,0)                |
| 0.3 [T.N.] | 41,6        | 19,0 <sup>3</sup> ± 4,1<br>(8,5 ± 1,9)   | 15,0 <sup>3</sup> ± 2,5<br>(6,6 ± 1,3)  | 18,5 <sup>3</sup> ± 3,0<br>(8,2 ± 1,5) | 18,4 <sup>3</sup> ± 5,9<br>(8,4 ± 2,8)  | 31,2 <sup>3</sup> ± 3,7<br>(13,5 ± 2,1) | 30,3 <sup>3</sup> ± 3,8<br>(13,2 ± 2,0) | 26,6 <sup>3</sup> ± 3,6<br>(11,6 ± 1,9) |
| Véhicule   | 40,6        | 6,5 ± 4,7<br>(3,2 ± 2,5)   | 9,2 ± 5,7<br>(4,0 ± 3,7)                | 1,9 ± 4,5<br>(9,0 ± 3,8)               | 6,6 <sup>4</sup> ± 2,6<br>(2,6 ± 4,3)   | 13,3 <sup>4</sup> ± 4,8<br>(5,4 ± 4,0)  | 16,4 ± 4,3<br>(7,2 ± 2,0)               | 14,6 ± 7,2<br>(7,0 ± 1,6)               |
| 0.3 [P/P]  | 36,8        | 19,5 <sup>4</sup> ± 3,7<br>(7,7 ± 2,1)   | 25,7 <sup>4</sup> ± 5,0<br>(10,8 ± 3,4) | 22,1 <sup>4</sup> ± 5,9<br>(9,2 ± 3,4) | 29,9 <sup>4</sup> ± 3,7<br>(11,9 ± 2,4) | 28,6 <sup>4</sup> ± 5,2<br>(11,9 ± 3,2) | 28,1 <sup>4</sup> ± 5,7<br>(11,9 ± 3,4) | 20,7 <sup>4</sup> ± 5,3<br>(9,0 ± 3,1)  |
| Véhicule   | 34,7        | 7,2 ± 4,8<br>(3,0 ± 4,3)   | 6,1 ± 7,0<br>(3,5 ± 2,9)                | 5,1 ± 8,1<br>(3,5 ± 2,4)               | 2,6 ± 5,6<br>(1,5 ± 4,5)                | 1,1 ± 6,0<br>(1,4 ± 3,9)                | 4,6 ± 7,5<br>(2,7 ± 3,7)                | +6,8 ± 6,7<br>(+2,7 ± 4,2)              |

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

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

<sup>3</sup>  $p < 0,01$

<sup>4</sup>  $p < 0,05$

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

### Efficacité clinique

La solution ophtalmique TRAVATAN<sup>MD</sup> Z (travoprost) est une formulation de la solution ophtalmique TRAVATAN<sup>MD</sup> (travoprost) sans benzalkonium. La solution ophtalmique TRAVATAN<sup>MD</sup> (travoprost) à 0,004 % administrée 1 fois/jour à des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire, dont la PIO moyenne de base était comprise entre 25 et 27 mm Hg, a produit des réductions significatives de la pression intra- oculaire (PIO) lorsqu'elle était utilisée soit seule ou soit en adjuvant avec la solution ophtalmique TIMOPTIC\* à 0,5 % de maléate de timolol 2 fois/jour.

La solution TRAVATAN<sup>MD</sup> administrée 1 fois/jour, le soir, a abaissé la PIO d'une quantité de 6,7 à 9 mm Hg. Des réductions de la PIO stables sur 24 heures ont été obtenues 2 semaines seulement après le début du traitement et maintenues pendant les 6 à 12 mois de la durée du traitement au cours de trois (3) études bien contrôlées. Les réductions de la PIO avec la solution TRAVATAN<sup>MD</sup> étaient supérieures à celles obtenues avec TIMOPTIC\* et égales ou supérieures à celles obtenues avec la solution XALATAN\* (solution ophtalmique de latanoprost) à 0,005 % administrée 1 fois/jour. L'administration de la solution TRAVATAN<sup>MD</sup> à 0,004 % s'est accompagnée d'une stabilisation plus précoce de la réduction de la PIO et d'un meilleur contrôle global de la PIO sur 24 heures par rapport à la solution XALATAN\* à 0,005 %. La solution TRAVATAN<sup>MD</sup> à 0,004 % était significativement plus efficace (jusqu'à 1,4 mm Hg de plus) que XALATAN\* à 0,005 % pour abaisser la PIO chez les patients de race noire.

Une analyse des répondants (réduction de la PIO ≥ 30 % ou PIO moyenne ≤ 17 mm Hg), reposant

sur les données des trois études de base, a démontré que la solution TRAVATAN<sup>MD</sup> à 0,004 % s'accompagnait d'un taux de répondeurs significativement plus élevé (56 %) que la solution XALATAN\* à 0,005 % (50 %); tous deux s'accompagnaient d'un taux significativement plus élevé que TIMOPTIC\* (40 %).

**Analyses des répondeurs basées sur la réduction de PIO en % ( $\geq 30$  %) ou sur la PIO moyenne ( $\leq 17$  mm Hg)\***

| Durée de l'étude         | Groupe de traitement              |                   |                    |
|--------------------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------|
|                          | TRAVATAN <sup>MD</sup><br>0,004 % | TIMOPTIC<br>0,5 % | XALATAN<br>0,005 % |
| Étude C-97-71<br>12 mois | 54,7 <sup>1,2</sup>               | 39                | 49,6 <sup>3</sup>  |
| Étude C-97-72<br>6 mois  | 50,5 <sup>1</sup>                 | 35,4              | Ne s'applique pas  |
| Étude C-97-79<br>9 mois  | 63,3 <sup>1</sup>                 | 47,1              | Ne s'applique pas  |

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

<sup>1</sup>  $p < 0,0001$  comparant le travoprost à 0,004 % à Timoptic.

<sup>2</sup>  $p \leq 0,0163$  comparant le travoprost à 0,004 % à Xalatan.

<sup>3</sup>  $p \leq 0,0106$  comparant Xalatan à Timoptic.

Au cours d'une étude bien contrôlée de 6 mois, des patients (de PIO moyenne comprise entre 24 et 26 mm Hg avec TIMOPTIC\* 0,5 %) traités avec la solution TRAVATAN<sup>MD</sup> à 0,004 % 1 fois/jour administrée en adjuvant à TIMOPTIC\* ont bénéficié d'une réduction supplémentaire de la PIO de 6 à 7 mm Hg.

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

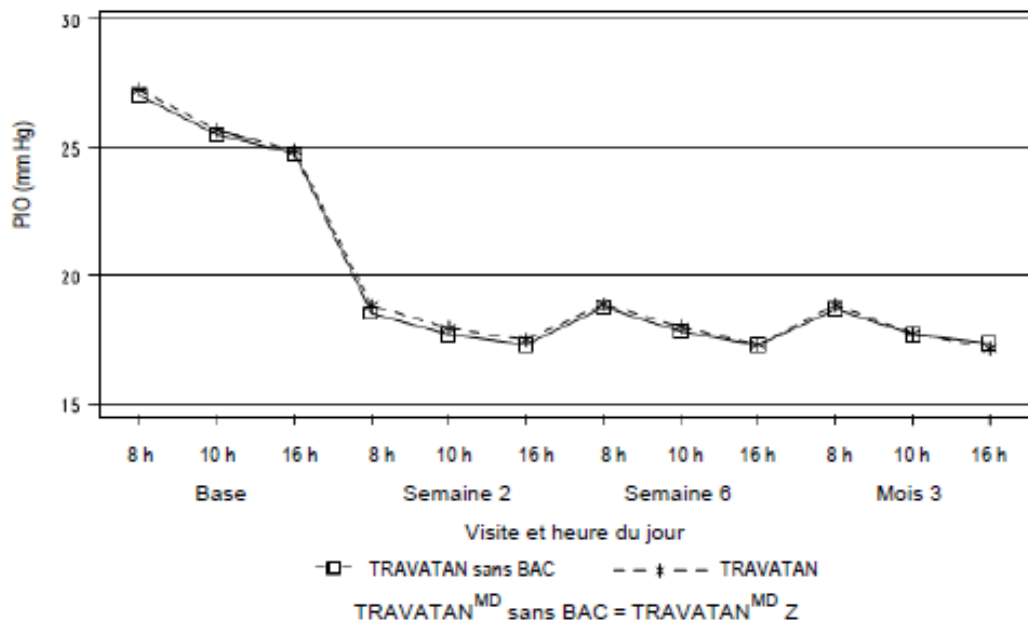
La solution TRAVATAN<sup>MD</sup> Z, formulation de la solution TRAVATAN<sup>MD</sup> sans chlorure de benzalkonium, donne aux patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire l'avantage potentiel supplémentaire de réduire l'exposition au chlorure de benzalkonium et donne

à ceux qui ne tolèrent pas le chlorure de benzalkonium un traitement abaisseur de la PIO de remplacement.

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

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

**Figure 1 : PIO moyenne (mm Hg) pour TRAVATAN<sup>MD</sup> Z et TRAVATAN<sup>MD</sup>**



## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Le travoprost a montré un ordre de toxicité aiguë faible. Il n'a produit de mortalité ni chez les rats ayant reçu du travoprost par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/kg (250 000 fois l'exposition

clinique proposée), ni chez les souris ayant reçu jusqu'à 100 mg/kg/jour (2 500 000 fois l'exposition clinique proposée). On n'a observé aucun effet général notable.

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

### **Toxicité à l'administration sous-chronique ou chronique**

L'administration oculaire topique d'une solution ophtalmique à 0.01 % de travoprost, 3 fois/jour pendant six mois à des lapins n'a produit aucun effet significatif, oculaire ou général. Chez certains singes recevant une solution ophtalmique à 0,0015 %, 0,004 % ou 0,012 % de travoprost pendant un maximum d'un an, on a observé une pigmentation de l'iris et un accroissement spécifique à l'espèce de la fente palpébrale, ainsi qu'une augmentation de la rétraction des paupières. Il n'y avait aucun autre signe d'effet significatif, oculaire ou général.

Chez le rat, lors de l'administration intraveineuse sous-chronique de travoprost, on a constaté à toutes les doses employées (de 100 à 1 000 µg/kg/jour) une hyperostose et une fibrose osseuse de très faibles à modérées. L'incidence et l'intensité de ces effets étaient reliées à la dose, montrant que le squelette était un organe cible de toxicité chez le rat. Des études similaires chez la souris n'ont révélé aucun effet général notable à des doses pouvant aller jusqu'à 1 000 µg/kg/jour.

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

### **Carcinogénèse**

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

### **Mutagenèse**

Divers tests ont montré l'absence d'activité mutagène du travoprost (tests de mutation des bactéries, test de mutation sur le lymphome de souris, test du micronoyau chez la souris, test d'aberration chromosomique chez le rat). Lors d'un autre test de mutation sur le lymphome de souris, les concentrations de travoprost les plus fortes se sont montrées légèrement mutagènes, uniquement en présence d'enzymes d'activation.

### **Reproduction et tératologie**

Chez le rat et la souris, le travoprost à dose sous-cutanée maximum de 10 µg/kg/jour (250 fois la dose recommandée chez l'humain) n'a affecté ni l'index d'accouplement ni celui de fertilité, tant chez les mâles que chez les femelles. Le nombre moyen de corps jaunes était légèrement réduit

et on a noté une augmentation des pertes post-nidation à cette dose. Par contre, cet effet n'était pas noté à la dose de 3 µg/kg/jour (75 fois le maximum recommandé chez l'humain).

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

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

## BIBLIOGRAPHIE

1. Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jakobsen J-E, Nordmann JP, Trost E, Sullivan EK, The International Travoprost Study Group. Comparison of Topical Travoprost eye drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2001; 10: 414-422.
2. Gross R, Peace JH, Smith SE, Walters TR, DuBiner HB, Weiss MJ, Ochsner KI, Duration of IOP reduction with travoprost BAK-free solution. *J Glaucoma* 2008; 17(3): 217-222.
3. Lewis RA et al. Travoprost 0.004% With and Without Benzalkonium Chloride: A Comparison of Safety and Efficacy. *J Glaucoma* 2007; 16(1): 98-103.
4. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A, Mallick S, Dickerson J, Bergamini MVW, Robertson SM, Davis AA. The Travoprost Study Group. Travoprost compared with latanoprost and timolol in Patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(4): 472-484.
5. Orengo-Nania S, Landry T, von Tress M, Silver L, Weiner A, Davis AA, The Travoprost Study Group. Evaluation of Travoprost as adjunctive therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure while using timolol 0.5%. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 860-868.
6. Sharif NA, Davis TL, Williams GW. [3H]AL-5848 [3H] 9 $\beta$  -(+)-Fluprostenol). Carboxylic acid of Travoprost (AL-6221), a novel FP prostaglandin to study the pharmacology and autoradiographic localization of the FP receptor. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 685-694.
7. Sorbera L, Castaner J (2000). Travoprost. *Drugs Future* 25 (1): 41-45.
8. Konstas AGP, Mikropoulos D, Kaltsos K, Jenkins JN, Stewart WC. 24-hour intraocular pressure control obtained with evening versus morning dosed travoprost in primary open- angle glaucoma. *Ophthalmology* 2006; 113(3): 446-450.
9. Fellman RL, Sullivan EK, Ratliff M, Silver LH, Whitson JT, Turner FD, Weiner AL, Davis AA, The Travoprost Study Group. Comparison of Travoprost 0.0015% and 0.004% with Timolol 0.5% in Patients with Elevated Intraocular Pressure – A 6-month, Masked, Multicenter trial. *Ophthalmology* 2002; 109(5) 998–1008.
10. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130(4):429-40.
11. Monographie de Produit. Travatan<sup>MD</sup> Z, (solution ophtalmique de travoprost à 0,004 %, p/v). Alcon Canada Inc. Date de révision: 1 juin 2010. N° de contrôle 137496.

\*TIMOPTIC est une marque déposée de Merck & Co. Inc.

\*XALATAN est une marque déposée de Pharmacia Corp.

\*TRAVATAN<sup>MD</sup> and TRAVATAN<sup>MD</sup> Z sont des marque déposée de Alcon Laboratories Inc.