

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Travoprost/Timolol EG 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 40 microgrammes de travoprost et 5 mg de timolol (sous forme de maléate de timolol).

Excipients à effet notoire

Chaque ml de solution contient 150 microgrammes de chlorure de benzalkonium et 5 mg d'hydroxystéarate de macroglycérol 40, voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution (collyre).

Solution aqueuse, limpide et incolore, pratiquement exempte de particules.

pH: 5,5 - 7,0

Osmolalité: 252 – 308 mOsmol/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Travoprost/Timolol EG est indiqué chez l'adulte pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients souffrant de glaucome à angle ouvert et d'hypertension oculaire et qui ne répondent pas suffisamment aux bêtabloquants topiques ou aux analogues de la prostaglandine (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Utilisation chez les adultes, y compris sujets âgés

La posologie est d'une goutte de Travoprost/Timolol EG dans le sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s) une fois par jour, le matin ou le soir. Le collyre doit être administré tous les jours à la même heure.

Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante comme prévu. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s).

Populations particulières

Insuffisance hépatique et rénale

Aucune étude n'a été menée avec travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution ni avec timolol 5 mg/ml collyre chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux.

Le travoprost a été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère et chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (clairance de la créatinine jusqu'à 14 ml/min). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez ces patients.

Il est peu probable que les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale nécessitent une adaptation de la posologie de Travoprost/Timolol EG (voir rubriques 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Le patient doit retirer le sachet protecteur juste avant la première utilisation. Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut faire attention à ne pas toucher les paupières, les surfaces avoisinantes ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon.

Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale (voir rubrique 4.4).

En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes (voir rubrique 4.5).

En cas de remplacement d'un autre traitement antiglaucomeux ophtalmique par Travoprost/Timolol EG, interrompre l'autre médicament et commencer Travoprost/Timolol EG le jour suivant.

Les patients doivent être informés de la nécessité de retirer leurs lentilles de contact souples avant l'instillation de Travoprost/Timolol EG et d'attendre 15 minutes après l'instillation de Travoprost/Timolol EG avant de remettre leurs lentilles de contact (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité à d'autres bêtabloquants.
- Pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Une bradycardie sinusale, notamment maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré, non contrôlé par un stimulateur cardiaque. Insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique.
- Rhinite allergique sévère et dystrophies cornéennes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets systémiques

Comme d'autres topiques ophtalmiques, le travoprost et le timolol sont absorbés au niveau systémique. Du fait de la présence du composant bêta-adrénergique, le timolol, on peut observer les mêmes effets cardiovasculaires, pulmonaires ou autres effets indésirables que ceux rencontrés avec les bêtabloquants administrés par voie systémique. Après administration par voie ophtalmique locale, la fréquence des effets indésirables systémiques est plus faible qu'après administration par voie systémique. Pour plus d'informations sur la façon de réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Affections cardiaques

Chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (p. ex. maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension, un traitement par bêtabloquants doit être sérieusement évalué et une thérapie avec d'autres substances actives doit être envisagée. Les patients atteints d'affections cardiovasculaires doivent être surveillés afin de rechercher tout signe d'aggravation de ces affections et d'effets indésirables.

En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêtabloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence aux patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

Affections vasculaires

Les patients présentant des perturbations/troubles circulatoires périphériques sévères (c.-à-d. des formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Affections respiratoires

Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après l'administration de certains bêtabloquants ophtalmiques.

Travoprost/Timolol EG doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une forme légère/modérée de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque éventuel.

Hypoglycémie/diabète

Les bêtabloquants seront administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable, car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Faiblesse musculaire

Les bêtabloquants ont été associés à une potentialisation de la faiblesse musculaire correspondant à certains symptômes myasthéniques (p. ex. diplopie, ptosis et faiblesse généralisée).

Affections de la cornée

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients présentant des affections cornéennes doivent être traités avec prudence.

Décollement de la choroïde

Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (p. ex: timolol, acétazolamide).

Autres agents bêtabloquants

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêtabloquants systémiques peuvent être majorés en cas d'administration de timolol aux patients recevant déjà un bêtabloquant par voie orale. La réponse de ces patients doit être surveillée attentivement. L'utilisation de deux bêtabloquants topiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Anesthésie chirurgicale

Les préparations ophtalmiques à effet bêtabloquant sont susceptibles d'annihiler les effets bêta-agonistes systémiques, notamment ceux de l'adrénaline. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient reçoit du timolol.

Hyperthyroïdie

Les bêtabloquants peuvent masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Contact cutané

Les prostaglandines et les analogues de la prostaglandine sont des substances biologiquement actives susceptibles d'être absorbées par la peau. Les femmes enceintes ou souhaitant le devenir devront

prendre des précautions appropriées pour éviter une exposition directe au contenu du flacon. En cas de contact accidentel avec une partie substantielle du contenu du flacon, laver immédiatement et soigneusement la zone concernée.

Réactions anaphylactiques

Les patients traités par des bêtabloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques graves à différents allergènes peuvent être plus réactifs à des administrations répétées de tels allergènes et ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Traitement concomitant

Le timolol est susceptible d'interagir avec d'autres médicaments (voir également rubrique 4.5). L'utilisation de deux prostaglandines topiques n'est pas recommandée.

Effets oculaires

Le travoprost peut modifier progressivement la couleur des yeux en augmentant le nombre de mélanosomes (granules pigmentaires) dans les mélanocytes. Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de modification permanente de la couleur de l'œil. Un traitement unilatéral peut donner lieu à une hétérochromie permanente. Les effets à long terme sur les mélanocytes et leurs conséquences ne sont actuellement pas connus. La modification de couleur de l'iris évolue lentement et peut passer inaperçue pendant des mois, voire des années. Le changement de la couleur des yeux a surtout été observé chez des patients ayant l'iris bicolore, c'est-à-dire bleu-marron, gris-marron, jaune-marron et vert-marron; cependant il a également été observé chez des patients ayant des yeux marron. Généralement, pour l'œil concerné, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie, mais l'iris peut devenir, en partie ou en totalité, brun plus foncé. Après l'arrêt du traitement, aucune augmentation ultérieure de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée.

Au cours des essais cliniques contrôlés, un assombrissement de la peau périorbitaire et/ou palpébrale associé à l'utilisation de travoprost a été rapporté.

Des modifications périorbitaires et palpébrales, dont un approfondissement du pli palpébral, ont été observées avec les analogues de la prostaglandine.

Le travoprost peut modifier progressivement les cils de l'œil ou des yeux traité(s); au cours des essais cliniques, ces changements ont été observés chez la moitié des patients environ et incluent: une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et/ou du nombre de cils. Le mécanisme sous-jacent à ces modifications des cils et leurs conséquences à long terme sont actuellement inconnus.

Lors des études menées chez le singe, le travoprost a entraîné une légère augmentation de la fente palpébrale. Cependant, cet effet n'a pas été observé au cours des essais cliniques et est considéré comme étant spécifique de l'espèce.

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution sur un œil inflammatoire ni dans le glaucome néovasculaire, à angle fermé, à angle étroit ou congénital. L'expérience est encore limitée en ce qui concerne les atteintes oculaires d'origine thyroïdienne, le glaucome à angle ouvert des patients pseudophaques et les glaucomes pigmentaire ou pseudoexfoliatif.

Un œdème maculaire a été rapporté pendant le traitement avec des analogues de prostaglandines $F_{2\alpha}$. Travoprost/Timolol EG doit être utilisé avec prudence chez des patients aphaques, pseudophaques présentant une rupture capsulaire du cristallin ou porteurs d'implant de chambre antérieure, ou chez des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire cystoïde.

Chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'iritis/uvéites, Travoprost/Timolol EG doit être utilisé avec prudence.

Excipients

Travoprost/Timolol EG contient du chlorure de benzalkonium.

Le chlorure de benzalkonium est connu pour provoquer une irritation des yeux, des symptômes du syndrome de l'oeil sec et peut affecter le film lacrymal et la surface de la cornée.

Doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'oeil sec et ceux présentant un risque d'endommagement de la cornée.

Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

Le chlorure de benzalkonium est connu pour modifier la couleur des lentilles de contact souples. Tout contact avec des lentilles de contact souples doit être évité.

Les patients doivent être informés de la nécessité de retirer leurs lentilles de contact avant l'instillation de Travoprost/Timolol EG et d'attendre 15 minutes après l'instillation de Travoprost/Timolol EG avant de remettre leurs lentilles de contact (voir rubrique 4.2).

Travoprost/Timolol EG contient de l'hydroxystéarate de macroglycérol 40, susceptible de provoquer des réactions cutanées.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été conduite avec le travoprost ou le timolol.

Il existe un risque d'effets cumulatifs, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie marquée, en cas d'administration concomitante d'un collyre bêtabloquant et d'antagonistes du calcium, de bêtabloquants, d'antiarythmiques (dont l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasympathicomimétiques ou de guanéthidine, administrés par voie orale.

La réaction hypertensive au sevrage abrupt de la clonidine peut être potentialisée lors de l'utilisation de bêtabloquants.

Un effet bêtabloquant systémique potentialisé (p. ex. baisse de la fréquence cardiaque, dépression) a été décrit lors de traitements associant des inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine) et le timolol.

Une mydriase résultant de l'administration concomitante de bêtabloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) a été rapportée occasionnellement.

Les bêtabloquants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques.

Les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes de l'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Travoprost/Timolol EG ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer, à moins qu'une contraception adéquate ne soit mise en place (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Le travoprost a des effets pharmacologiques délétères sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution ou de ses composants individuels chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Les études épidémiologiques menées n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif, mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérine lorsque les bêtabloquants étaient administrés par voie orale. En outre, des signes et symptômes d'un effet bêtabloquant (p. ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêtabloquants avaient été administrés jusqu'à l'accouchement.

Si Travoprost/Timolol EG est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé au cours des premiers jours de sa vie.

Travoprost/Timolol EG ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Pour plus d'informations sur la façon de réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Allaitement

On ne sait pas si le travoprost utilisé sous la forme de collyre est excrété dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du travoprost et de ses métabolites dans le lait maternel. Le timolol est excrété dans le lait maternel, et est donc susceptible de provoquer des effets indésirables graves chez le nourrisson allaité. Néanmoins, aux doses thérapeutiques, il est très peu probable que le timolol administré en collyre soit présent en quantité suffisante dans le lait maternel pour produire des symptômes cliniques des bêtabloquants chez le nourrisson.

Pour plus d'informations sur la façon de réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

L'utilisation de Travoprost/Timolol EG n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet du travoprost sur la fertilité à des doses allant jusqu'à 75 fois les doses oculaires maximales recommandées chez l'homme, alors qu'aucun effet significatif du timolol n'a été constaté à ce niveau de dose.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Travoprost/Timolol EG n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Comme avec tout collyre, une vision floue transitoire ou d'autres troubles visuels peuvent survenir. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours d'études cliniques incluant 2 170 patients traités par travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lié au traitement était l'hyperémie oculaire (12,0 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables recensés dans le tableau ci-dessous ont été observés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché. Ils sont classés par classes de systèmes d'organes et classés selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	Rare	Nervosité
	Fréquence indéterminée	Dépression
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Sensation vertigineuse, céphalées

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Fréquence indéterminée	Accident cérébrovasculaire, syncope, paresthésie
Affections oculaires	Très fréquent	Ayperémie oculaire
	fréquent	Kératite ponctuée, douleur oculaire, trouble visuel, vision floue, sécheresse oculaire, prurit oculaire, gêne oculaire, irritation oculaire
	Peu fréquent	Kératite, iritis, conjonctivite, inflammation de la chambre antérieure, blépharite, photophobie, diminution de l'acuité visuelle, asthénopie, œdème oculaire, augmentation du larmoiement, érythème des paupières, croissance des cils, allergie oculaire, œdème conjonctival, œdème des paupières
	Rare	Erosion de la cornée, orgelet interne, hémorragie conjonctivale, croûtes sur le bord de la paupière, trichiasis, distichiasis
	Fréquence indéterminée	Œdème maculaire, ptosis des paupières, approfondissement du sillon palpébral, hyperpigmentation de l'iris, affection cornéenne
Affections cardiaques	Peu fréquent	Bradycardie
	Rare	Arythmies, rythme cardiaque irrégulier
	Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque, tachycardie, douleur thoracique palpitations
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypertension, hypotension
	Fréquence indéterminée	Œdème périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée, écoulement post-nasal
	Rare	Dysphonie, bronchospasme, toux, irritation de la gorge, douleur oro-pharyngée, gêne nasale
	Fréquence indéterminée	Asthme
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Dysgueusie
Affections hépatobiliaires	Rare	Elévation des taux d'alanine

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
		aminotransférase, élévation des taux d'aspartate aminotransférase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite de contact, hypertrichose, hyperpigmentation de la peau (péri-oculaire)
	Rare	Urticaire, décoloration de la peau, alopecie
	Fréquence indéterminée	Eruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Douleur dans les extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Chromaturie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	Rare	Soif, fatigue

Effets indésirables supplémentaires ayant été observés avec l'une des substances actives et susceptibles de survenir avec Travoprost/Timolol EG:

Travoprost

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré MedDRA
Affections du système immunitaire	Allergie saisonnière
Affections psychiatriques	Anxiété, insomnie
Affections oculaires	Uvéite, follicules conjonctivaux, écoulement de l'oeil, oedème péri-orbitaire, prurit des paupières, ectropion, cataracte, iridocyclite, herpes simplex ophtalmique, inflammation de l'oeil, photopsie, eczéma des paupières, halo, hypoesthésie de l'oeil, pigmentation de la chambre antérieure, mydriase, hyperpigmentation des cils, épaissement des cils, trouble du champ visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige, acouphène
Affections vasculaires	Diminution de la pression artérielle diastolique, augmentation de la pression artérielle systolique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme aggravé, rhinite allergique, épistaxis, trouble respiratoire, encombrement nasal, sécheresse nasale
Affections gastro-intestinales	Ulcère gastro-duodéal réactivé ; trouble gastrointestinal, diarrhée, constipation, bouche sèche, douleurs abdominales, nausée, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Exfoliation cutanée, texture anormale des cheveux, dermatite allergique, modification de la couleur des cheveux, madarose, prurit, croissance anormale des cheveux, érythème

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré MedDRA
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie, incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie
Investigations	Augmentation de l'antigène spécifique de la prostate

Timolol

A l'instar d'autres médicaments ophtalmiques à application topique, le timolol est absorbé dans la circulation systémique et peut, par conséquent, entraîner des effets indésirables similaires à ceux observés avec des bêtabloquants systémiques. Les effets indésirables supplémentaires répertoriés incluent les réactions décrites dans la classe des bêtabloquants ophtalmiques. Après administration par voie ophtalmique locale, la fréquence des effets indésirables systémiques est plus faible qu'après administration par voie systémique. Pour plus d'informations sur la façon de réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré MedDRA
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques systémiques, incluant: angio-œdème, urticaire, éruption cutanée localisée et généralisée, prurit, anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	Insomnie, cauchemars, perte de mémoire, hallucination
Affections du système nerveux	Ischémie cérébrale, exacerbation des signes et symptômes de myasthénie grave
Affections oculaires	Signes et symptômes d'irritation oculaire (p. ex. sensation de brûlure, picotements, démangeaisons, larmolement, rougeur), décollement choroïdien après chirurgie de filtration (voir la rubrique 4.4), diminution de la sensibilité cornéenne, diplopie
Affections cardiaques	Œdème, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque
Affections vasculaires	Phénomène de Raynaud, mains et pieds froids
Affections gastro-intestinales	Nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleur abdominale, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction sexuelle, baisse de la libido
Troubles généraux et anomalies au site	Asthénie

d'administration	
------------------	--

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Un surdosage local de Travoprost/Timolol EG est peu probable et n'induit probablement aucune toxicité.

En cas d'ingestion accidentelle, les symptômes d'un surdosage de bêtabloquants administrés par voie systémique peuvent inclure: bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque.

En cas de surdosage de Travoprost/Timolol EG, la prise en charge doit consister en un traitement symptomatique et de soutien. Le timolol ne dialyse pas rapidement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Ophtalmologiques-préparations; Antiglaucomeuses et myotiques, Code ATC: S01ED51

Mécanisme d'action

Travoprost/Timolol EG contient deux substances actives: le travoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants réduisent la pression intraoculaire (PIO) par des mécanismes d'action complémentaires; leur effet combiné induit une diminution de la PIO supérieure à celle obtenue lorsque les composants sont administrés seuls.

Le travoprost, un analogue de la prostaglandine F_{2α}, est un agoniste complet hautement sélectif ayant une haute affinité pour le récepteur FP aux prostaglandines, qui diminue la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le système trabéculaire et les voies uvéosclérales. Chez l'homme, la diminution de la PIO débute environ 2 heures après l'administration et l'effet maximal est atteint au bout de 12 heures. Après une administration unique, une baisse significative de la pression intraoculaire peut être maintenue pendant des périodes excédant 24 heures.

Le timolol est agent non sélectif bloquant les récepteurs adrénergiques, qui n'exerce ni effet sympathomimétique intrinsèque, ni effet dépresseur myocardique direct, ni effet stabilisateur de membrane. Des études tonographiques et fluorophotométriques menées chez l'homme suggèrent que son action prédominante est liée à la réduction de formation de l'humeur aqueuse et à une légère augmentation de l'écoulement.

Pharmacologie secondaire

Chez le lapin, le travoprost augmente significativement le flux sanguin à la tête du nerf optique dans les 7 jours suivant l'instillation topique oculaire (1,4 microgramme, une fois par jour).

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques

Dans une étude clinique contrôlée, d'une durée de douze mois, réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne comprise entre 25 et 27 mmHg, la baisse de la PIO moyenne sous travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution, administré une fois par jour le matin, variait entre 8 et 10 mmHg. La non-infériorité de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution, par rapport au latanoprost 50 microgrammes/ml + timolol 5 mg/ml pour la réduction de la PIO moyenne a été démontrée à toutes les échéances lors de toutes les visites.

Dans une étude clinique contrôlée, d'une durée de trois mois, réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne comprise entre 27 et 30 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution, administré une fois par jour le matin, variait entre 9 et 12 mmHg. Cette baisse pouvait aller jusqu'à 2 mmHg de plus qu'avec le travoprost 40 microgrammes/ml (administré une fois par jour, le soir), et jusqu'à 2 à 3 mmHg de plus qu'avec le timolol 5 mg/ml (administré deux fois par jour). La réduction de la PIO matinale (8 h le matin, 24 heures après la dernière instillation de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution) était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le travoprost à toutes les visites de l'étude.

Dans deux études cliniques contrôlées, d'une durée de trois mois, réalisées chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne comprise entre 23 à 26 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution, administré une fois par jour le matin, variait entre 7 et 9 mmHg. Les réductions moyennes de la PIO étaient non inférieures, bien que numériquement plus faibles, à celles obtenues avec le traitement concomitant de travoprost 40 microgrammes/ml (administré une fois par jour, le soir) et de timolol 5 mg/ml (administré une fois par jour, le matin).

Dans une étude clinique contrôlée, d'une durée de six semaines, réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne comprise entre 24 et 26 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution (conservé avec du polyquaternium-1) (une administration par jour, le matin) était de 8 mmHg et équivalente à celle obtenue sous travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution (conservé avec du chlorure de benzalkonium).

Les critères d'inclusion étaient les mêmes dans toutes les études cliniques, à l'exception du critère de PIO initiale et de la réponse au traitement antérieur pour la PIO. Le développement clinique de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution a inclus à la fois des patients

naïfs et des patients précédemment traités. Une réponse insuffisante à une monothérapie n'était pas un critère d'inclusion.

Les données disponibles suggèrent qu'une instillation le soir pourrait présenter certains avantages sur la baisse moyenne de la PIO. Le choix du moment de l'instillation pour le patient (le matin ou le soir) devra prendre en compte la préférence du patient ainsi que sa capacité probable d'observance.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le travoprost et le timolol sont absorbés à travers la cornée. Le travoprost est un promédicament qui subit une hydrolyse rapide en acide libre actif sous l'effet des estérases de la cornée. Après une administration quotidienne de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution avec du polyquaternium-1 chez des volontaires sains (N=22) pendant 5 jours, l'acide libre travoprost n'était pas quantifiable dans les échantillons plasmatiques de la majorité des sujets (94,4 %) et n'était généralement pas détectable une heure après l'instillation. Les concentrations mesurables ($\geq 0,01$ ng/ml, limite de quantification) étaient comprises entre 0,01 et 0,03 ng/ml. A l'état d'équilibre moyen, après l'administration une fois par jour de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution, la C_{\max} de timolol atteignait 1,34 ng/ml, et le T_{\max} était d'environ 0,69 heure.

Distribution

Chez l'animal, l'acide libre travoprost peut être dosé dans l'humeur aqueuse dans les premières heures qui suivent l'administration de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution; dans le plasma humain, il peut être dosé uniquement au cours de la première heure suivant l'administration du produit. Chez l'homme, le timolol peut être dosé dans l'humeur aqueuse après instillation de timolol et dans le plasma jusqu'à 12 heures après l'instillation de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution.

Biotransformation

Le métabolisme est la principale voie d'élimination du travoprost et de son acide libre. Les mécanismes métaboliques systémiques sont équivalents à ceux de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ endogène, qui sont caractérisés par la réduction de la double liaison 13-14, l'oxydation de la fonction 15-hydroxyle ainsi que la scission par oxydation β de la partie supérieure de la chaîne latérale.

Le timolol est métabolisé par deux voies. La première conduit à une chaîne latérale éthanolamine sur le cycle thiadiazole; la seconde conduit à une chaîne latérale éthanolique sur l'azote morpholine et à une seconde chaîne similaire avec un groupe carbonyle adjacent à l'azote. La $t_{1/2}$ plasmatique du timolol est de 4 heures après instillation de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution.

Élimination

Le travoprost sous forme d'acide libre et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Moins de 2 % d'une dose oculaire de travoprost ont été retrouvés dans les urines sous forme d'acides libres. Le Timolol et ses métabolites sont principalement excrétés par voie rénale. Environ 20 % d'une dose de timolol sont excrétés dans les urines sous forme inchangée, le pourcentage restant étant excrété dans les urines sous forme métabolisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez le singe, l'administration de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution, deux fois par jour, a induit une augmentation de la fente palpébrale et une augmentation de la pigmentation de l'iris similaire aux observations réalisées avec une instillation de prostanoides.

Travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre en solution, conservé avec le polyquaternium-1, a induit une toxicité minimale pour la surface oculaire par rapport aux collyres conservés avec du chlorure de benzalkonium, lors de l'application sur des cellules cornéennes humaines mises en culture ou après administration locale oculaire chez le lapin.

Travoprost

Chez le singe, l'instillation de travoprost à des concentrations allant jusqu'à 0,012 % dans l'œil droit, deux fois par jour pendant un an, n'a induit aucune toxicité systémique.

Des études de toxicité sur la reproduction par voie systémique ont été réalisées chez le rat, la souris et le lapin. Les résultats sont liés à l'activité agoniste du récepteur FP de l'utérus avec létalité

embryonnaire précoce, perte post implantation et toxicité fœtale. Chez la rate gravide, l'administration systémique de travoprost à des doses plus de 200 fois supérieures à la dose thérapeutique pendant la période d'organogenèse a augmenté l'incidence des malformations. Après administration de ³HT-travoprost à des rates gravides, une faible radioactivité a été mesurée dans le liquide amniotique et dans les tissus fœtaux. Les études de reproduction et de développement ont mis en évidence un effet abortif potentiel avec un taux élevé chez le rat et la souris (respectivement de 180 pg/ml et 30 pg/ml dans le plasma) à des expositions 1,2 à 6 fois supérieures à l'exposition thérapeutique (jusqu'à 25 pg/ml).

Timolol

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse menées avec le timolol n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études de toxicité sur la reproduction menées avec le timolol ont révélé un retard d'ossification du fœtus sans effet délétère sur le développement post-natal chez le rat (7 000 fois la dose thérapeutique) et des augmentations de résorptions fœtales chez le lapin (14 000 fois la dose thérapeutique).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium
Hydroxystéarate de macroglycérol 40
Trométamol
Edétate disodique
Acide borique (E284)
Mannitol (E421)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau purifiée ou eau pour injection

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans
Jeter 4 semaines après première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant ouverture, ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Conserver le flacon dans le sachet à l'abri de la lumière.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation après la première ouverture.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polypropylène de 5 ml, muni d'un embout incolore en PEBD et d'un bouchon blanc opaque en PEHD/PEBD avec sceau de sécurité. Chaque flacon est conditionné dans un sachet. Chaque flacon contient 2,5 ml de solution.

Conditionnements de 1, 3 ou 6 flacon(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Excipient eau pour injection :	BE512542
Excipient eau purifiée :	BE558391

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 06/2017.

Date de dernier renouvellement: 22/06/2022.

10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 06/2022

Date de mise à jour du texte: 07/2022.