

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FILIOP 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 la forme de maléate de timolol).

Excipients à effet notoire

Chaque ml de solution contient 2 mg d'hydroxystéarate de macroglycérol 40 (voir rubrique 4.4).

Chaque ml de solution contient 7,5 mg de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution aqueuse, limpide et incolore, presque sans particules.

pH : 5,5-7,5

Osmolarité : 290 mOsm/kg $\pm$ 10 % (261-319 mOsm/kg)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

FILIOP est indiqué chez les adultes pour obtenir une réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire présentant une réponse insuffisante aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Utilisation chez les adultes, y compris les patients âgés

La dose est d'une goutte de FILIOP dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil/les yeux atteint(s) une fois par jour, à administrer le matin ou le soir. L'administration doit avoir lieu à la même heure chaque jour.

En cas d'oubli d'une dose, poursuivre le traitement en administrant la dose suivante au moment prévu. La dose administrée ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil/les yeux atteint(s).

Populations particulières

Insuffisance hépatique et rénale

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale avec le collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml ni avec le collyre de timolol 5 mg/ml.

Le travoprost a été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère et chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à sévère (clairance de la créatinine aussi faible que 14 ml/min). Il n'était pas nécessaire d'ajuster la dose chez ces patients.

Il est peu probable que les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale nécessitent un ajustement de la dose de FILIOP (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

FILIOP collyre en solution est une solution stérile sans conservateur.

Donner aux patients l'instruction de se laver les mains avant l'utilisation et d'éviter de laisser l'extrémité du flacon entrer en contact avec l'œil ou les structures avoisinantes car cela pourrait causer des lésions de l'œil.

Informez également les patients que les solutions ophtalmiques qui ne seraient pas correctement manipulées peuvent être contaminées par des bactéries communes connues pour induire des infections oculaires. L'utilisation de solutions contaminées peut causer des lésions graves de l'œil et une perte de vision consécutive.

Afin d'éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut veiller à ne pas toucher les paupières, les surfaces avoisinantes ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon.

L'occlusion lacrymonasale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique, ce qui peut donner lieu à une diminution des effets secondaires systémiques et à une augmentation de l'activité locale du collyre (voir rubrique 4.4).

Si l'on utilise plusieurs médicaments ophtalmiques à usage topique, respecter un intervalle d'au moins 5 minutes entre les administrations (voir rubrique 4.5).

En cas de remplacement d'un autre médicament ophtalmique contre le glaucome par FILIOP, interrompre le traitement par l'autre médicament et débiter l'administration de FILIOP le jour suivant.

Donner aux patients l'instruction d'enlever leurs lentilles de contact souples avant l'application de FILIOP et d'attendre 15 minutes après l'instillation de la dose avant de les remettre en place (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.
- Hyperréactivité bronchique, y compris asthme bronchique ou antécédents d'asthme bronchique et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, bloc auriculoventriculaire du second ou troisième degré non maîtrisé par la présence d'un pacemaker. Insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique.
- Rhinite allergique sévère et dystrophies cornéennes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets systémiques

Comme c'est le cas pour d'autres médicaments ophtalmiques à usage topique, le travoprost et le timolol sont absorbés au niveau systémique. En raison du composant bêta-adrénergique, le timolol, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres que ceux observés avec les bêtabloquants systémiques, peuvent survenir. L'incidence des effets indésirables systémiques est plus faible après une administration ophtalmique topique qu'en cas d'administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Affections cardiaques

Les patients ayant des maladies cardiovasculaires (p. ex. cardiopathie ischémique, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et une hypotension, le traitement par bêtabloquants doit faire l'objet d'une évaluation soigneuse et le traitement par d'autres substances actives doit être envisagé. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés en vue de détecter les signes éventuels d'effets indésirables et d'aggravation de ces maladies.

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

Affections vasculaires

Les patients atteints de troubles/d'affections sévères de la circulation périphérique (p. ex. formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Affections respiratoires

Des réactions respiratoires, y compris des décès secondaires à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été signalées après l'administration de certains bêtabloquants ophtalmiques.

FILIOIP doit s'utiliser avec prudence chez les patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère/modérée et uniquement si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels.

Hypoglycémie/diabète

Les bêtabloquants doivent s'administrer avec prudence chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée et chez les patients ayant un diabète instable car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Faiblesse musculaire

On a signalé que les médicaments bêtabloquants renforcent la faiblesse musculaire associée à certains symptômes de myasthénie (p. ex. diplopie, ptosis et faiblesse généralisée).

Maladies de la cornée

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients atteints de maladies de la cornée doivent être traités avec prudence.

Décollement de la choroïde

Un décollement de la choroïde a été signalé au cours de l'administration d'un traitement réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse (p. ex. timolol, acétazolamide) après une chirurgie de filtration.

Autres bêtabloquants

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets bêtabloquants systémiques connus peuvent être renforcés lorsqu'on administre le timolol à des patients recevant déjà un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients doit être étroitement surveillée. L'utilisation de deux bêtabloquants à usage topique n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Anesthésie chirurgicale

Les préparations ophtalmologiques à base de bêtabloquants peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques, p. ex. de l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé que le patient reçoit un traitement par timolol.

Hyperthyroïdie

Les bêtabloquants peuvent masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Contact cutané

Les prostaglandines et les analogues des prostaglandines sont des substances biologiquement actives pouvant être absorbées par la peau. Les femmes enceintes ou souhaitant tomber enceintes doivent

prendre les précautions adéquates pour éviter une exposition directe au contenu du flacon. En cas de contact accidentel avec une grande quantité du contenu du flacon, laver immédiatement et soigneusement la zone exposée.

Réactions anaphylactiques

Pendant le traitement par bêtabloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à divers allergènes peuvent être plus sensibles à des expositions répétées à ces allergènes. Il est également possible que ces patients ne répondent pas à la dose habituelle d'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.

Traitement concomitant

Le timolol peut présenter des interactions avec d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

L'utilisation de deux prostaglandines à usage local 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 d'instaurer le traitement, informer les patients sur la possibilité de modification permanente de la coloration de l'œil. Un traitement unilatéral peut donner lieu à une hétérochromie permanente. À l'heure actuelle, les effets à long terme sur les mélanocytes et leurs conséquences ne sont pas connus. Les modifications de la coloration de l'iris apparaissent lentement et peuvent passer inaperçues pendant des mois, voire des années. La modification de la couleur des yeux a été principalement observée chez des patients ayant des iris de couleur mixte, c.-à-d. bleu-marron, gris-marron, jaune-marron et vert-marron, mais elle a également été observée chez des patients ayant les yeux marron. De manière typique, au niveau des yeux atteints, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de manière concentrique vers la périphérie mais l'iris peut devenir, en partie ou en totalité, brun plus foncé. Après l'arrêt du traitement, aucune augmentation supplémentaire de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée.

Au cours d'études cliniques contrôlées, un assombrissement de la peau périorbitaire et/ou palpébrale a été associé à l'utilisation de travoprost.

Des modifications périorbitaires et palpébrales, notamment un enfoncement du sillon palpébral, ont été observées avec les analogues des prostaglandines.

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

Des études réalisées chez le singe ont révélé que le travoprost induit un léger élargissement de la fente palpébrale. Cependant, cet effet n'a pas été observé pendant les études cliniques et est considéré comme étant spécifique à l'espèce.

Il n'existe aucune expérience sur l'utilisation du collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml au cours d'affections oculaires inflammatoires ou au cours des glaucomes néovasculaires, à angle étroit, à angle fermé ou congénitaux. On ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'utilisation de ce collyre au cours de maladies oculaires d'origine thyroïdienne, de glaucome à angle ouvert chez les patients pseudophaques et de glaucome pigmentaire ou pseudo-exfoliatif.

Un œdème maculaire a été signalé pendant le traitement par des analogues de la prostaglandine $F_{2\alpha}$. Il est recommandé d'être prudent lorsqu'on utilise FILIOP chez les patients aphaques, chez les patients pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou portant un implant de chambre antérieure, ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire cystoïde.

FILIOP peut s'utiliser avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risques connus prédisposant à l'iritis/l'uvéïte et chez les patients ayant une inflammation intraoculaire active.

Excipients

FILIOP contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol 40, qui peut causer des réactions cutanées.

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

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec le travoprost ou le timolol.

Il existe un risque d'effets additifs donnant lieu à une hypotension et/ou une bradycardie marquée lorsqu'on administre simultanément une solution ophtalmique de bêtabloquants et un traitement oral par antagonistes du calcium, bêtabloquants, antiarythmiques (notamment l'amiodarone), glycosides digitaliques, parasympathomimétiques, guanéthidine.

La réaction hypertensive résultant de l'arrêt brutal du traitement par clonidine peut être renforcée en cas d'administration de bêtabloquants.

Un renforcement des effets bêtabloquants systémiques (p. ex. réduction de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapporté pendant un traitement combiné par timolol et des inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. quinidine, fluoxétine, paroxétine).

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

Les bêtabloquants peuvent renforcer l'effet hypoglycémiant des médicaments antidiabétiques.
Les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

FILIOP ne doit pas être utilisé chez les femmes susceptibles de tomber enceintes sauf si une contraception adéquate est mise en place (voir rubrique 5.3).

Grossesse

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

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

Des études épidémiologiques n'ont révélé aucun effet malformatif mais ont mis en évidence un risque de retard de la croissance intra-utérine lorsque les bêtabloquants sont administrés par voie orale. De plus, des signes et symptômes d'effets bêtabloquants (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 l'on administre FILIOP jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance attentive pendant les premiers jours de sa vie.

FILIOP ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Allaitement

On ne sait pas si le travoprost provenant du collyre est excrété dans le lait maternel humain. Des études réalisées chez l'animal ont révélé une excrétion du travoprost et de ses métabolites dans le lait. Le timolol est excrété dans le lait maternel et a le potentiel d'induire des réactions indésirables graves chez le nourrisson allaité. Cependant, aux doses thérapeutiques du timolol en collyre, il est peu

probable que des quantités suffisamment importantes soient présentes dans le lait maternel pour induire des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

L'utilisation de FILIOP n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets du collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml sur la fertilité de l'être humain. Des études réalisées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet du travoprost ou du timolol sur la fertilité à des doses plus de 250 fois supérieures à la dose oculaire maximale recommandée chez l'être humain.

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

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

Comme c'est le cas avec tout collyre, une vision trouble transitoire ou d'autres troubles visuels peuvent survenir. Si une vision trouble apparaît au cours de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

FILIOP peut également provoquer des hallucinations, un étourdissement, une nervosité et/ou une fatigue (voir rubrique 4.8), ce qui peut affecter la capacité à conduire et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines si ces symptômes apparaissent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants mentionnés dans le tableau ci-dessous ont été observés au cours d'études cliniques ou après la commercialisation du médicament. Ils sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence 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 ($< 1/10\ 000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un 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	Hallucinations*, dépression.
Affections du système nerveux	Peu fréquent	étourdissements, céphalées.
	Fréquence indéterminée	accident vasculaire cérébral, syncope, paresthésies.

Affections oculaires	Très fréquent	hyperhémie oculaire.
	Fréquent	kératite ponctuée, douleur oculaire, troubles visuels, vision floue, sécheresse oculaire, prurit oculaire, gêne oculaire, irritation oculaire.
	Peu fréquent	kératite, iritis, conjonctivite, inflammation de la chambre antérieure, blépharite, photophobie, réduction de l'acuité visuelle, asthénopie, gonflement oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, érythème des paupières, croissance des cils, allergie oculaire, œdème conjonctival, œdème des paupières.
	Rare	érosion cornéenne, meibomiite, hémorragie conjonctivale, présence de 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 postnasal.
	Rare	dysphonie, bronchospasme, toux, irritation de la gorge, douleur oropharyngée, inconfort nasal
	Fréquence indéterminée	asthme.
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	dysgueusie.
Affections hépatobiliaires	Rare	augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation 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, coloration anormale de la peau, alopecie

	Fréquence indéterminée	éruption 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 observés avec le timolol.

Effets indésirables supplémentaires ayant été observés avec l'une des substances actives et pouvant potentiellement survenir avec FILIOP :

Travoprost

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Allergie saisonnière
Affections psychiatriques	Anxiété, insomnie
Affections oculaires	Uvéite, follicules conjonctivaux, écoulement de l'œil, œdème péri-orbitaire, prurit des paupières, ectropion, cataracte, iridocyclite, herpes simplex ophtalmique, inflammation de l'œil, photopsie, eczéma des paupières, halo, hypoesthésie de l'œil, pigmentation de la chambre antérieure, mydriase, hyperpigmentation des cils, épaississement 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 gastro-intestinal, 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.
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

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments ophtalmiques à usage topique, le timolol est absorbé dans la circulation systémique. Cette absorption de timolol peut causer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants systémiques. D'autres effets indésirables sont notamment les réactions observées au sein de la classe des bêtabloquants ophtalmiques. L'incidence

des effets indésirables systémiques est plus faible après une administration ophtalmique topique qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques systémiques, notamment angio-œdème, urticaire, éruption cutanée localisée et généralisée, prurit, anaphylaxie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie.
Affections psychiatriques	Hallucinations, insomnie, cauchemars, perte de mémoire.
Affections du système nerveux	Ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave.
Affections oculaires	Signes et symptômes d'irritation oculaire (p. ex. brûlure, picotements, démangeaisons, larmolement, rougeur), décollement de la choroïde après une chirurgie de filtration (voir rubrique 4.4), diminution de la sensibilité cornéenne, diplopie.
Affections cardiaques	Oedème, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculoventriculaire, arrêt cardiaque.
Affections vasculaires	Phénomène de Raynaud, froideur des mains et des pieds.
Affections gastro-intestinales	Dysgueusie, nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleur abdominale, vomissements.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée de type psoriasis ou exacerbation d'un psoriasis.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies.
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction sexuelle, diminution de la libido.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie.

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 le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

4.9 Surdosage

Un surdosage de FILIOP par voie topique a peu de chance de survenir ou d'être associé à une toxicité.

En cas d'ingestion accidentelle, les symptômes d'un surdosage de bêtabloquants peuvent inclure une bradycardie, une hypotension, un bronchospasme et une insuffisance cardiaque.

En cas de surdosage avec FILIOP, le traitement doit être symptomatique et de soutien. Le timolol ne s'élimine pas facilement par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits ophtalmologiques ; Préparations contre le glaucome et myotiques, code ATC : S01ED51.

Mécanisme d'action

FILIOP contient deux substances actives : le travoprost et le maléate de timolol. Grâce à des mécanismes d'action complémentaires, ces deux composants abaissent la pression intraoculaire (PIO) et leur effet combiné résulte en une réduction de la PIO plus élevée que celle induite par l'un ou l'autre composé administré seul.

Le travoprost, un analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$, est un agoniste complet hautement sélectif ayant une affinité élevée pour le récepteur FP des prostaglandines. Il réduit la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse à travers le réseau trabéculaire et en améliorant l'écoulement uvéoscléral. Chez l'être humain, la réduction de la PIO débute environ 2 heures après l'administration et l'effet maximal est atteint après 12 heures. L'administration d'une dose unique permet d'obtenir un abaissement significatif de la pression intraoculaire pouvant se maintenir pendant une durée supérieure à 24 heures.

Le timolol est un agent non sélectif bloquant les récepteurs adrénergiques qui n'exerce aucune activité sympathomimétique intrinsèque, aucune action dépressive directe sur le myocarde ni aucune activité stabilisatrice des membranes. Des études réalisées par tonographie et fluorophotométrie chez l'être humain indiquent que son action prédominante est liée à une réduction de la formation d'humeur aqueuse et à une légère augmentation de son écoulement.

Pharmacologie secondaire

Chez le lapin, le travoprost a induit une augmentation significative du flux sanguin de la tête du nerf optique après 7 jours d'administration topique oculaire (1,4 microgrammes, une fois par jour).

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques

Au cours d'une étude clinique contrôlée de douze mois réalisée chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire et présentant une PIO moyenne initiale de 25 à 27 mmHg, l'abaissement de la PIO moyenne obtenu avec le collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml, administré une fois par jour le matin, était de 8 à 10 mmHg. La non-infériorité du collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml par rapport à l'association latanoprost 50 microgrammes/ml + timolol 5 mg/ml en termes d'abaissement de la PIO moyenne, a été démontrée pour tous les points temporels et à toutes les visites.

Au cours d'une étude clinique contrôlée de trois mois réalisée chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire et présentant une PIO moyenne initiale de 27 à 30 mmHg, l'abaissement de la PIO moyenne obtenu avec le collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml, administré une fois par jour le matin, était de 9 à 12 mmHg et était jusqu'à 2 mmHg plus élevé que celui obtenu avec le travoprost 40 microgrammes/ml, administré une fois le soir, et jusqu'à 2 à 3 mmHg plus élevé que celui obtenu avec le timolol 5 mg/ml administré deux fois par jour. La réduction de la PIO moyenne matinale (mesurée à 8 heures du matin, 24 heures après l'administration de la dernière dose du collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml) était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le travoprost à toutes les visites pendant toute la durée de l'étude.

Au cours de deux études cliniques contrôlées de trois mois réalisées chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire et présentant une PIO moyenne initiale de 23 à 26 mmHg, l'abaissement de la PIO moyenne obtenu avec le collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml, administré une fois par jour le matin, était de 7 à 9 mmHg. Les réductions de la PIO moyenne étaient non inférieures, même si numériquement plus faibles, à celles obtenues en cas de traitement concomitant par travoprost 40 microgrammes/ml, administré une fois par jour le soir, et timolol 5 mg/ml, administré une fois par jour le matin.

Au cours d'une étude clinique contrôlée de 6 semaines réalisée chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire et présentant une PIO moyenne initiale de 24 à 26 mmHg, l'abaissement de la PIO moyenne obtenu avec le collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml (conservé avec du polyquaternium-1), administré une fois par jour le matin, était de 8 mmHg et équivalent à celui obtenu avec le collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml (conservé avec du chlorure de benzalkonium).

Les critères d'inclusion étaient communs à toutes les études cliniques, à l'exception du critère de PIO initiale et de la réponse à un traitement antérieur de PIO. Le développement clinique du collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml a inclus des patients naïfs de traitement et des patients sous traitement. La réponse insuffisante à une monothérapie ne constituait pas un critère d'inclusion.

Les données existantes indiquent que l'administration le soir pourrait avoir certains avantages sur l'abaissement de la PIO moyenne. Le choix du moment de l'administration (soit le matin ou le soir) doit tenir compte de la préférence du patient et de sa probabilité d'observance du traitement.

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 par les estérases de la cornée en acide libre actif. Après l'administration unique quotidienne du collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml conservé au PQ chez des volontaires sains (N=22) pendant 5 jours, la quantité de l'acide libre travoprost n'était pas mesurable dans les échantillons de plasma chez la majorité des sujets (94,4 %) et n'était généralement pas détectable une heure après l'administration. Lorsqu'elles étaient mesurables ($\geq 0,01$ ng/ml, la limite de quantification), les concentrations étaient comprises entre 0,01 et 0,03 ng/ml. Après l'administration unique quotidienne du collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml, la valeur moyenne de $C_{\max}$ du timolol à l'état d'équilibre était de 1,34 ng/ml et la valeur de $T_{\max}$ était d'environ 0,69 heures.

Distribution

Les taux d'acide libre travoprost peuvent être mesurés dans l'humeur aqueuse pendant les premières heures qui suivent l'administration chez l'animal et dans le plasma humain pendant seulement la première heure suivant l'administration ophtalmique du collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml. Chez l'être humain, les taux de timolol peuvent être mesurés dans l'humeur aqueuse après l'administration ophtalmique de timolol et dans le plasma pendant maximum

les 12 heures suivant l'administration ophtalmique du collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml.

Biotransformation

Le métabolisme est la principale voie d'élimination du travoprost et de l'acide libre actif. Les voies métaboliques systémiques sont parallèles à celles de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ endogène, et consistent en une réduction de la double liaison 13-14, en une oxydation de la fonction 15-hydroxyle et en un clivage β -oxydatif de la partie supérieure de la chaîne.

Le métabolisme du timolol s'effectue par 2 voies. Une voie produit une chaîne latérale éthanolamine sur le cycle thiadiazole et l'autre voie fournit une chaîne latérale éthanolique sur l'azote morpholine et une deuxième chaîne latérale similaire, avec un groupe carbonyle adjacent à l'azote. La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) du timolol est de 4 heures après l'administration ophtalmique du collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml.

Elimination

L'acide libre travoprost et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Moins de 2 % d'une dose de travoprost administrée par voie ophtalmique ont été retrouvés dans l'urine sous forme d'acide libre. Le timolol et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Environ 20 % d'une dose de timolol sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée et le reste est excrété dans l'urine sous forme de métabolites.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez le singe, l'administration du collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml, deux fois par jour, a induit une augmentation de la fente palpébrale et une augmentation de la pigmentation de l'iris similaire à celles observées en cas d'administration ophtalmique de prostanoïdes.

Le collyre en solution de travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml conservé avec le polyquaternium-1, a induit une toxicité minimale au niveau de la surface oculaire, par comparaison à des collyres conservés avec du chlorure de benzalkonium, au cours de l'application sur des cellules cornéennes humaines ou après une administration ophtalmique topique chez le lapin.

Travoprost

Chez le singe, l'administration ophtalmique topique 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 de reproduction réalisées avec le travoprost administré 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, qui se manifeste par une létalité embryonnaire précoce, une perte post-implantation et une 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 phase d'organogenèse, a induit une augmentation de l'incidence des malformations. Après l'administration de ^3H -travoprost à des rates gravides, de faibles taux de radioactivité ont été mesurés dans le liquide amniotique et les tissus fœtaux. Des études de reproduction et de développement ont démontré l'existence d'un puissant effet abortif, avec l'observation de taux élevés chez le rat et la souris (taux plasmatiques de respectivement 180 pg/ml et 30 pg/ml), à des expositions 1,2 à 6 fois supérieures à l'exposition clinique (jusqu'à 25 pg/ml).

Timolol

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études de toxicité sur les fonctions de reproduction réalisées avec le timolol ont mis en évidence un retard d'ossification fœtale sans effet indésirable sur le développement postnatal chez le rat (7 000 fois la dose thérapeutique) et une augmentation des résorptions fœtales chez le lapin (14 000 fois la dose thérapeutique).

6. DONNEES CLINIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxystéarate de macrogolglycérol (valeur nominale : 40)
Chlorure de sodium
Propylène glycol (E1520)
Acide borique
Mannitol (E421)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

FILIOP collyre en solution ne doit pas être utilisé pendant plus de 28 jours après la première ouverture du flacon multidose.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon multidose blanc (PP) d'une contenance de 5 ml, muni d'une pompe (PP, PEHD, PEBD), d'un cylindre à pression et d'un capuchon (PEHD), contenant 2,5 ml de solution ophtalmique et emballé dans une boîte en carton.

Les présentations suivantes du produit sont disponibles :
Boîtes contenant 1 ou 3 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Horus Pharma
22 Allée Camille Muffat
INEDI 5
06200 Nice
France

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

BE : BE522026

LU : 2018060216

- 0858732 (1*1 flacon)

- 0858746 (1*3 flacons)

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

Date de première autorisation : 18/01/2018

Date de dernier renouvellement : 22/12/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2025