ANSM - Mis à jour le : 07/10/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS 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).

Excipient(s) à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution (collyre).

Solution aqueuse claire, incolore, pratiquement exempte de particules.

pH : 5,5 - 7,0

Osmolalité : 252 – 308 mOsmol/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS est indiqué chez l'adulte pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bétabloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie.

Utilisation chez les adultes et les sujets âgés.

La posologie est d'une goutte de TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS dans le cul de sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s), une fois par jour, le matin ou le soir. Il doit être administré tous les jours à la même heure.

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

Populations particulières.

Insuffisants hépatiques et rénaux

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

Travoprost a été étudié chez les insuffisants hépatiques modérés à sévères et chez les insuffisants rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine jusqu'à 14 ml/min). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez ces patients.

Les patients insuffisants hépatiques ou rénaux ne devraient pas nécessiter d'adaptation de la posologie avec TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS (voir rubrique 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 oculaire.

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 de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines 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 médicaments ophtalmiques à usage local, les médicaments doivent être administrés à un intervalle d'au moins 5 minutes (voir rubrique 4.5).

En cas de remplacement d'un autre médicament antiglaucomateux ophtalmique par TRAVOPROST/ TIMOLOL VIATRIS, interrompre l'autre médicament et commencer TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS le jour suivant.

Les patients doivent enlever leurs lentilles de contact avant instillation de TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS et attendre 15 minutes après l'instillation avant de les réinsérer (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients énumérés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité aux autres bétabloquants.
- Pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme bronchique ou antécédents d'asthme bronchique et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Bradycardie sinusale, maladie du sinus y compris bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré non contrôlé par un pacemaker, insuffisance cardiaque confirmée, choc cardiogénique.
- Rhinite allergique sévère et dystrophies cornéennes.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets systémiques

Comme d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, le travoprost et le timolol sont absorbés par voie systémique. Du fait de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le timolol, des effets cardiovasculaires, pulmonaires, et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les médicaments bloquants bêta-adrénergiques administrés par voie systémique peuvent se produire. La fréquence des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique locale est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour plus d'informations sur la façon de réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Troubles cardiaques

Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple, maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension, le traitement par bétabloquants doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres substances actives doit être envisagé. Chez ces patients une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables.

En raison de leur effet dromotrope négatif, les bétabloquants ne devront être prescrits qu'avec prudence aux patients atteints d'un bloc cardiaque de premier degré.

Troubles vasculaires

Les patients atteints de troubles circulatoires périphériques sévères (c'est à dire des formes sévères de la maladie, ou du syndrome, de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Troubles respiratoires

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

TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et seulement si le bénéfice potentiel semble supérieur au risque potentiel.

Hypoglycémie / diabète

Les bétabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable dans la mesure où les bétabloquants sont susceptibles de masquer les signes et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Faiblesse musculaire

Il a été rapporté que les médicaments bloquants bêta-adrénergiques pouvaient aggraver la faiblesse musculaire accompagnant certains symptômes de la myasthénie (par exemple : diplopie, ptosis et faiblesse générale).

Maladies cornéennes

Les bétabloquants ophtalmiques peuvent entrainer une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

Décollement choroïdien

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

Autres bétabloquants

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bétabloquants systémiques peuvent être majorés en cas d'administration de timolol à des patients recevant déjà un médicament bétabloquant. La réponse de ces patients doit être surveillée attentivement. L'utilisation concomitante de deux agents bloquants bêta-adrénergiques n'est pas recommandée (voir

rubrique 4.5).

Anesthésie chirurgicale

Les bétabloquants utilisés dans les préparations ophtalmologiques peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit du timolol.

Hyperthyroïdie

Les bétabloquants peuvent masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Contact cutané

Les prostaglandines et les analogues de prostaglandines sont des substances biologiquement actives pouvant être absorbées par la peau. Les femmes enceintes ou souhaitant le devenir devront prendre des précautions appropriées afin d'éviter une exposition directe au contenu du flacon. En cas de contact accidentel avec une quantité importante du contenu du flacon, laver immédiatement et soigneusement la zone concernée.

Réactions anaphylactiques

Les patients traités par des bétabloquants 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

Des interactions du timolol avec d'autres médicaments ont été décrites (voir 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 changement permanent de la couleur de l'œil. Un traitement unilatéral peut avoir pour conséquence une hétérochromie définitive. 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 du travoprost a été rapporté.

Des changements périorbitaires et ciliaires, y compris un un approfondissement du sillon palpébral ont été observés avec les analogues de prostaglandines.

Le travoprost peut modifier progressivement les cils de l'œil ou des yeux traité(s). Au cours des essais cliniques ces changements, représentés par une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et/ou du nombre de cils, ont été observés chez la moitié des patients environ. Le mécanisme de modification des cils et ses conséquences à long terme sont actuellement inconnus.

Lors des études 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 à l'espèce.

Il n’y a aucune donnée concernant l’utilisation de travoprost / timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution sur un œil inflammatoire, dans les glaucomes néovasculaires, à angle étroit ou à angle fermé ou congénitaux. 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 pigmentaires ou pseudoexfoliatifs.

Des œdèmes maculaires ont été rapportés durant le traitement avec les analogues de la prostaglandine F2?. Il est recommandé d’utiliser TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS avec précaution chez des patients aphaques, pseudophaques présentant une rupture de la capsule postérieure ou porteurs d’implant de chambre antérieure ou chez des patients présentant des facteurs de risques connus d’œdème maculaire cystoïde.

Chez les patients présentant des facteurs de risques connus d’iritis/uvéites, et chez les patients présentant une inflammation intraoculaire active, TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS devra être utilisé avec précaution.

TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS contient du chlorure de benzalkonium et de l’hydrostéarate de macrogolglycérol 40.

Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Vous devez enlever les lentilles de contact avant d'utiliser ce médicament.

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.

L'hydroxystéarate de macrogolglycérol 40 peut provoquer des réactions cutanées.

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

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

Un effet additif, entrainant une hypotension et/ou une bradycardie marquée, peut être observé lors de l’administration simultanée de solution ophtalmique de bétabloquants et d’inhibiteurs des canaux calciques, d’agents bloquants bêta-adrénergiques, d’antiarythmiques (notamment l’amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasympathomimétiques ou de guanéthidine administrés par voie orale.

La poussée hypertensive réactionnelle survenant lors de l'arrêt brutal de la clonidine peut être majorée en cas d'administration de bétabloquants.

Une potentialisation de l’effet bétabloquant systémique (par exemple : diminution du rythme cardiaque, dépression) a été rapportée lors de l’association de traitements inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple : quinidine, fluoxétine, et paroxétine) et de timolol.

Des mydriases ont été occasionnellement rapportées lorsque les bétabloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante.

Les bétabloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des médicaments antidiabétiques. Les bétabloquants peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes susceptibles d’être enceintes/contraception

TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS 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 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 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 n'ont pas révélé d'effet malformatif mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bétabloquants sont administrés par la voie orale. De plus, les signes et les symptômes d'un effet bétabloquant (par exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bétabloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement pendant les premiers jours de sa vie.

TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Pour plus d'informations sur la façon de réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

Allaitement

Il n'existe pas de données concernant l'excrétion du travoprost collyre dans le lait maternel humain. Des études 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 peut entrainer des effets indésirables graves chez les nourrissons allaités. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenues dans les collyres, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à produire les symptômes cliniques des bétabloquants chez le nourrisson. Pour plus d'informations sur la façon de réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

L'utilisation du TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Fécondité

Il n'existe pas de donnée sur les effets du travoprost / timolol 40 microgrammes/ml+ 5 mg/ml collyre en solution sur la fécondité humaine. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du travoprost sur la fécondité 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 VIATRIS a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme avec tout collyre, une vision floue provisoire 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. TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS 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 tolérance

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

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables recensés dans le tableau ci-dessous ont été observés lors des essais cliniques ou après commercialisation. Ils sont présentés par classe de systèmes d'organes et listés ci-après de la façon suivante : très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100 à 1/10), peu fréquents (? 1/1 000 à 1/100), rares (? 1/10 000 à 1/1 000), très rares (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 système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquente	hypersensibilité
Affections psychiatriques	Rare	nervosité.
	Indéterminée	Hallucinations*, dépression
Affections du système nerveux	Peu fréquent	étourdissement, maux de tête
	Indéterminé	accident cérébrovasculaire, syncope, paresthésie
Affections oculaires	Très fréquent	hyperhémie 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, acuité visuelle réduite, asthénopie, gonflement oculaire, larmoiement augmenté, érythème des paupières, croissance des cils, allergie oculaire, œdème conjonctival, œdème des paupières.
	Rare	érosion cornéenne, meibomiite, hémorragie conjonctivale, croûtes sur le bord de la paupière, trichiasis, distichiasis.

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Indéterminée	Œdème maculaire, ptosis des paupières, affection cornéenne, approfondissement du sillon palpébral, hyperpigmentation de l'iris.	
Affections cardiaques	Peu fréquent	bradychardie
	Rare	arythmie, rythme cardiaque irrégulier
	Indéterminée	insuffisance cardiaque, tachycardie, douleur thoracique, palpitations.
Affections vasculaires	Peu fréquent	hypertension, hypotension
	Indéterminée	œdème périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquente	dyspnée, rhinopharyngite.
	Rare	dysphonie, bronchospasme, toux, irritation de la gorge, douleur oro-pharyngée, gêne nasale
	Indéterminée	asthme.
Affections gastro-intestinales	Indéterminée	dysgueusie
Affections hépatobiliaires	Rare	augmentation des alanine-aminotransférases, augmentation des aspartate-aminotransférases.
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 peau, alopécie.
	Indéterminée	éruption cutanée.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	douleurs aux 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 qui ont été observés avec l’un des principes actifs et peuvent éventuellement survenir avec TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS :

Travopost

Classe de système 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, 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, epistaxis, trouble respiratoire, encombrement nasal, sécheresse nasale
Affections gastro-intestinales	Ulcère gastro-duodénal 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 pour d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, le timolol est absorbé dans la circulation systémique. Cela peut entrainer des effets indésirables semblables à ceux des bétabloquants pris par voie systémique. Les effets indésirables liés à la classe des bétabloquants ophtalmiques sont listés ci-dessous. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration topique ophtalmique est inférieure à celle d’une administration systémique. Pour plus d’informations sur la façon de réduire l'absorption systémique, voir 4.2

Classe de système d’organes	**Terme préféré MedDRA**
Affections du système immunitaire	réactions allergiques systémiques incluant angiœdème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, anaphylaxie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hypoglycémie.
Affections psychiatriques	insomnie, cauchemars, pertes de mémoire, hallucinations.
Affections du système nerveux	ischémie cérébrale, majoration des signes et symptômes de myasthénie grave.
Affections oculaires	signes et symptômes d’irritation oculaire (par exemple, brûlure, picotements, démangeaisons, larmoiement, rougeur), décollement de la choroïde après une chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4), diminution de la sensibilité cornéenne, diplopie.
Affections cardiaques	œdèmes, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque.
Affections vasculaires	syndrome de Raynaud, mains et pieds froids.
Affections gastro-intestinales	nausée, dyspepsie, diarrhée, bouche sèche, douleurs abdominales, vomissements.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	myalgies.
Affections des organes de reproduction et du sein	troubles sexuels, diminution de la libido.
Troubles généraux et anomalie 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Un surdosage local avec du TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS est peu probable et n'est vraisemblablement pas associé à une toxicité.

En cas d'ingestion accidentelle, les symptômes d'un surdosage en bétabloquants systémiques peuvent inclure bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque.

En cas de surdosage avec TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS, le traitement devra être symptomatique et de soutien. Le timolol est difficilement dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologiques ; Préparations antiglaucomateuses et myotiques, Code ATC : S01E D51.

Mécanisme d'action

TRAVOPROST/TIMOLOL VIATRIS associe deux substances actives : le travoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants diminuent la pression intraoculaire par des mécanismes d'action complémentaires. L'effet combiné entraîne une diminution supplémentaire de la pression intraoculaire comparée à celle obtenue lors de l'administration de chaque composant seul.

Le travoprost, analogue de la prostaglandine $F_{2?}$, est un agoniste complet hautement sélectif ayant une haute affinité pour le récepteur FP aux prostaglandines et 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 pression intraoculaire débute environ 2 heures après l'administration et l'effet maximal est atteint au bout de 12 heures. Avec une administration unique, une baisse significative de la pression intraoculaire peut être maintenue pour des périodes excédant 24 heures.

Le timolol est un agent non sélectif bloquant les récepteurs adrénergiques, n'ayant ni effet sympathomimétique intrinsèque, ni effet dépresseur myocardique direct, ni effet de stabilisation des membranes. Des études tonographiques et fluorophotométriques 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

Le travoprost augmente significativement le flux sanguin de la tête du nerf optique chez les lapins dans les 7 jours suivant l'administration oculaire locale (1,4 microgrammes, une fois par jour).

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques

Dans une étude clinique contrôlée sur 12 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 25 à 27 mmHg, la baisse de la PIO moyenne sous travoprost / timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution (1 goutte par jour, le matin) était de 8 à 10 mmHg. La non infériorité du 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 tous les moments d'évaluation et à toutes les visites.

Dans une étude clinique contrôlée sur 3 mois réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 27 à 30 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous travoprost / timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution (1 goutte par jour, le matin) était de 9 à 12 mmHg. Cette baisse pouvait aller jusqu'à 2 mmHg de plus qu'avec le travoprost 40 microgrammes/ml (1 goutte par jour, le soir), et jusqu'à 2 à 3 mmHg de plus qu'avec le timolol 5 mg/ml (2 fois par jour).

La réduction de la PIO matinale (8h 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 sur 3 mois réalisées chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 23 à 26 mmHg, la baisse moyenne de la PIO sous travoprost / timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution (1 goutte par jour, le matin) était de 7 à 9 mmHg. Les réductions moyennes de la PIO étaient non inférieures, bien que numériquement plus faibles, à celles observées avec le traitement concomitant de travoprost 40 microgrammes/ml (1 fois par jour, le soir) et de timolol 5 mg/ml (1 fois par jour, le matin).

Dans une étude clinique contrôlée sur 6 semaines réalisée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et présentant une PIO initiale moyenne de 24 à 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) (1 goutte 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 communs à toutes les études cliniques, à l'exception du critère de PIO initiale et de la réponse au traitement précédent pour la PIO. Le développement clinique de travoprost / timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution a inclus des patients naïfs ou traités précédemment. Une réponse insuffisante à une monothérapie n'était pas un critère d'inclusion.

Des données suggèrent qu'une instillation le soir pourrait avoir quelques avantages en ce qui concerne la baisse moyenne de PIO. Le choix du moment de l'instillation (le matin ou le soir) devra prendre en compte la préférence du patient ainsi que sa capacité d'observance.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le travoprost et le timolol sont absorbés à travers la cornée. Le travoprost est une prodrogue qui subit une hydrolyse rapide par les estérases de la cornée en acide libre actif. Après une administration quotidienne de travoprost / timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution conservé avec du polyquaternium-1 chez des volontaires sains (N=22) pendant 5 jours, l'acide libre travoprost n'était pas quantifiable dans les échantillons de plasma pour la majorité

des sujets (94,4%) et n'était généralement pas détectable une heure après l'instillation. Les concentrations mesurables (? 0,01 ng/ml, limite de quantification), étaient comprises entre 0,01 et 0,03 ng/ml. A l'état d'équilibre, après l'administration du travoprost / timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution, 1 fois par jour, la C_{max} du timolol atteignait 1,34 ng/ml, et le T_{max} approximativement 0,69 heure.

Distribution

L'acide libre travoprost peut être dosé dans l'humeur aqueuse de l'animal dans les premières heures qui suivent l'administration du travoprost / timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution et dans le plasma humain pendant seulement la première heure suivant l'administration du travoprost/timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution. Chez l'homme, le timolol peut être dosé dans l'humeur aqueuse après administration oculaire de timolol et dans le plasma jusqu'à 12 heures après l'administration oculaire 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 sa forme active (acide libre). Les mécanismes métaboliques systémiques sont équivalents à ceux de la prostaglandine F2? endogène, qui sont caractérisés par la réduction de la double liaison 13-14, l'oxydation de la fonction 15-hydroxyle ainsi que le clivage par ?-oxydation de la partie supérieure de la chaîne.

Le timolol est métabolisé par 2 voies. La première conduit à une chaîne éthanolamine sur le cycle thiadiazole et le second conduit à une chaîne éthanolique sur l'azote morpholine et une seconde chaîne similaire avec un groupe carbonyle adjacent à l'azote. La demi-vie plasmatique du timolol est de 4 heures après administration oculaire de travoprost / timolol 40 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution.

Elimination

L'acide libre de travoprost 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'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 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 à ce qu'on observe avec une instillation de prostanoïdes.

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

Travoprost

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

Des études de toxicité de reproduction du travoprost 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 fœtotoxicité. 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 conduit à une augmentation de l'incidence des malformations. Après administration de 3H-travoprost chez 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 démontré 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) avec une exposition 1,2 à 6 fois supérieure 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 avec le timolol n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité de reproduction avec le timolol ont révélé un retard d'ossification du fœtus sans effet indésirable 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 macrogolglycérol 40, trométamol, édétate de disodium, acide borique (E284), mannitol (E421), hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Jeter 4 semaines après la première ouverture.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Après la première ouverture, ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polypropylène de 5 mL avec embout de dispensation (PEBD) incolore (compte-gouttes) et bouchon (PEHD/PEBD ou PEHD) opaque blanc avec bague d'inviolabilité. Chaque flacon est enfermé dans un sachet. Chaque flacon contient 2,5 ml de solution.

Boîte de 1 ou 3 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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 MARCHE

VIATRIS SANTE
1 RUE DE TURIN
69007 LYON

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

- 34009 301 051 7 7 : Boite de 1 flacon (PP) avec embout de dispensation (PEBD) et bouchon (PE).

- 34009 550 371 0 1 : Boite de 3 flacons (PP) avec embout de dispensation (PEBD) et bouchon (PE).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.