

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRAVONORM Solution Ophtalmique Stérile

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient : 40 microgrammes (0,04 mg) de travoprost.

Excipients : 1 ml de solution contient : chlorure de benzalkonium, polyoxyl 40, huile de ricin hydrogénée, trométhamine, acide borique, mannitol, édétate disodique, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et de l'eau pour injection (consulter la rubrique 4.4).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution ophtalmique stérile.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Produit destiné à faire baisser la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant une hypertension oculaire ou un glaucome à angle ouvert (consulter la rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

À utiliser chez l'adulte, y compris chez les personnes âgées. La dose à administrer est d'une goutte de TRAVONORM dans le sac conjonctival de l'œil/des yeux touché(s), un fois par jour. L'effet optimal est obtenu si la dose est administrée le soir.

Il est recommandé de pratiquer une occlusion nasolacrymale ou de fermer délicatement les paupières après l'administration. Cela peut permettre de réduire l'absorption systémique du médicament administré par voie oculaire, et entraîner une réduction des réactions systémiques indésirables.

Si l'on utilise plus d'un médicament ophtalmique topique, les médicaments doivent être administrés à au moins 5 minutes d'intervalle (consulter la rubrique 4.5).

Si l'on oublie d'administrer une dose, le traitement doit se poursuivre avec la dose suivante, comme prévu. Ne pas dépasser une goutte par jour et par œil touché.

Lorsqu'on remplace un médicament anti-glaucomeux par TRAVONORM, l'ancien médicament doit être arrêté et le traitement par TRAVONORM doit commencer dès le lendemain.

Population pédiatrique : L'efficacité et l'innocuité de TRAVONORM chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies ; il n'est pas recommandé de l'administrer à ce type de patients tant qu'on ne dispose d'aucune autre donnée.

Insuffisances hépatique et rénale

Travoprost a été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à grave, et chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à grave (clairance de la créatinine de seulement 14 ml/min). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez ces patients.

Mode d'administration

Voie oculaire.

Pour éviter que l'embout du compte-gouttes et la solution ne soient contaminés, il faut veiller à ne pas toucher les paupières, les zones adjacentes ou tout autre surface avec l'embout du compte-gouttes du flacon.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

TRAVONORM peut graduellement modifier la couleur des yeux par accroissement du nombre de mélanosomes (structures pigmentaires) dans les mélanocytes. Avant de débiter le traitement, le patient doit être informé qu'il existe une possibilité de modification permanente de la couleur de l'œil. Un traitement unilatéral peut entraîner une hétérochromie permanente. Les effets à long terme sur les mélanocytes, et les conséquences ultérieures, ne sont pas connus actuellement. La modification de la couleur de l'iris est lente ; il est possible qu'elle ne soit pas apparente pendant des mois, voire des années.

La modification de la couleur des yeux a surtout été observée chez des patients présentant un iris multicolore, par ex. : bleu-marron, gris-marron, doré-marron et vert-marron ; cependant, ce phénomène a également été observé chez des patients aux yeux marron.

Généralement, la pigmentation marron autour des pupilles s'étend de façon concentrique vers la périphérie de l'œil/des yeux touché(s), mais il arrive que la totalité ou une partie de l'iris devienne plus brune.

Aucune accentuation de la pigmentation brune de l'iris n'a été constatée après l'arrêt du traitement.

Lors d'essais cliniques contrôlés, un assombrissement péri-orbitaire et/ou de la peau des paupières, associé à l'utilisation de travoprost, a été constaté chez 0,4 % des patients.

Travoprost peut également modifier graduellement les cils de l'œil/des yeux traité(s). Parmi ces modifications, observées chez environ la moitié des patients lors d'essais

cliniques, on trouve : un accroissement de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation des cils, et/ou de leur nombre. Le mécanisme entraînant la modification des cils, et les conséquences à long terme de cette modification, ne sont pas connus actuellement.

Lors d'études menées sur des singes, il a été montré que travoprost provoque un léger élargissement de la fente palpébrale. Cependant, ce phénomène n'ayant pas été observé pendant les essais cliniques, il est considéré comme spécifique à une espèce.

L'utilisation de travoprost n'a pas été testée en présence d'une inflammation oculaire ; ni en présence d'un glaucome néovasculaire, à angle fermé, à angle étroit ou congénital. Et seuls des tests limités ont été menés en présence d'une ophtalmopathie thyroïdienne, d'un glaucome à angle ouvert chez des patients pseudophaques, et d'un glaucome pigmentaire ou pseudo-exfoliatif.

Il convient de prendre des précautions lors de l'administration de TRAVONORM chez les patients aphaques, chez les patients pseudophaques présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin ou portant des lentilles de chambre antérieure, ou chez les patients présentant des facteurs de risques les prédisposant à l'œdème maculaire cystoïde.

Éviter de mettre TRAVONORM en contact avec la peau car l'absorption transdermique du travoprost a été démontrée chez le lapin.

- Travonorm contient du chlorure de benzalkonium, un conservateur susceptible de provoquer une irritation de l'œil.
- Éviter de mettre le produit en contact avec des lentilles de contact souples.
- Retirer les lentilles de contact avant l'application, puis patienter au moins 15 minutes avant de les remettre.
- Connu pour décolorer les lentilles de contact souples.

Chez les patients présentant des facteurs de risques les prédisposant à l'iritis/uvéïte, TRAVONORM doit être administré avec précautions.

Les prostaglandines et les analogues des prostaglandines sont des substances biologiquement actives susceptibles d'être absorbées par la peau. Les femmes enceintes, ou souhaitant concevoir, doivent prendre les précautions adéquates pour éviter toute exposition directe au contenu du flacon. Si, malgré les précautions, un patient entre en contact avec une quantité non négligeable du contenu du flacon, il devra immédiatement rincer abondamment la zone exposée au produit.

Bien expliquer au patient qu'il doit retirer ses lentilles de contact avant d'appliquer TRAVONORM, puis patienter 15 minutes après l'instillation de la dose pour pouvoir les remettre.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Terme préféré
Infections et	Peu courant(es)	herpes simplex, kératite herpétique

infestations		
Troubles du système immunitaire	Peu courant(es)	hypersensibilité, hypersensibilité au médicament, allergies saisonnières
Troubles du système nerveux	Courant(es)	maux de tête
Troubles oculaires	Peu courant(es) Très fréquent(es)	dysgueusie, étourdissements, anomalie du champ visuel hyperémie oculaire, hyperpigmentation de l'iris
	Courant(es)	kératite ponctuée, inflammation de la chambre antérieure, douleurs oculaires, photophobie, sécrétions oculaires, gêne oculaire, réduction de l'acuité visuelle, vision trouble, œil sec, prurit oculaire, hypersécrétion lacrymale, érythème palpébral, œdème palpébral, croissance des cils, décoloration des cils
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	Courant(es)	hyperpigmentation cutanée (périoculaire)
	Peu courant(es)	dermatite allergique, œdème périorbitaire, dermatite de contact, érythème, rash, modification de la couleur des pilosités, texture anormale des pilosités, hypertrichose, madarosis
Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et osseux	Peu courant(es)	Douleurs musculo-squelettiques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu courant(es)	asthénie, malaise

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

Aucune étude des interactions n'a été menée.

4.6. Grossesse et allaitement

Travoprost est doté d'effets pharmacologiques nuisibles en cas de grossesse et/ou pour le fœtus/nourrisson. TRAVONORM ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que cela ne soit absolument nécessaire.

Allaitement

On ne sait pas encore si le travoprost contenu dans le collyre est excrété dans le lait maternel. Des études menées sur les animaux ont montré une excrétion de travoprost et de métabolites dans le lait maternel.

Il n'est pas recommandé aux femmes allaitantes d'utiliser TRAVONORM.



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

Comme avec n'importe quel collyre, une vision temporairement trouble ou tout autre trouble de la vision peut affecter la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Si la vision devient trouble suite à l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne claire avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8. Effets indésirables

Il a été prouvé que les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont liés au traitement par travoprost (conservateur : chlorure de benzalkonium) en monothérapie. Ils ont été classés de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$).

Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

TRAVONORM (conservateur : chlorure de benzalkonium)

L'effet indésirable lié au traitement par travoprost en monothérapie le plus fréquemment observé est l'hyperémie de l'œil, notamment : l'hyperémie oculaire, conjonctivale ou sclérale.

Parmi les réactions indésirables observées après l'obtention de l'AMM, et non mentionnées lors des essais cliniques préalablement menés avec travoprost en monothérapie, on trouve :

- réactions oculaires : œdème maculaire (consulter également la rubrique 4.4), yeux enfoncés.
- réactions systémiques : bradycardie, tachycardie, asthme aggravé, vertiges, acouphènes, augmentation du PSA, croissance anormale des pilosités.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Il est peu probable qu'un surdosage topique survienne ou qu'il soit associé à une toxicité. En cas de surdosage topique de TRAVONORM, l'œil/les yeux peut/peuvent être rincé(s) à l'eau tiède. En cas de suspicion d'ingestion par voie orale, pratiquer un traitement symptomatique et d'entretien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques



Classe pharmaco-thérapeutique : Ophtalmologie - préparations anti-glaucomeuses et myotiques - analogues des prostaglandines.

Pharmacodynamie

Le travoprost, analogue de la prostaglandine F2 α , est un agoniste complet hautement sélectif ayant une haute affinité pour le récepteur FP aux prostaglandines ; il diminue la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le système trabéculaire et les voies uvéosclérales. La diminution de la pression intraoculaire débute environ 2 heures après l'administration et l'effet maximal est atteint au bout de 12 heures.

Une baisse significative de la pression intraoculaire peut être maintenue pour des périodes supérieures à 24 heures, avec une seule dose.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le travoprost est une prodrogue de type ester. Il est absorbé à travers la cornée où l'ester d'isopropyl devient actif après hydrolyse en acide. Des études menées sur des lapins ont montré que des pics de concentration, dans l'humeur aqueuse, de 20 ng/g en acide libre ont été atteints une à deux heures après instillation oculaire de TRAVONORM. Les concentrations dans l'humeur aqueuse déclinent avec une demi-vie de 1,5 heure environ.

Distribution

Suite à l'administration topique oculaire de travoprost chez des volontaires sains, une faible exposition systémique à la forme active (acide libre) a été démontrée. Des pics de concentrations plasmatiques de forme active (acide libre) de 25 pg/ml ou moins ont été observés dans un délai de 10 à 30 minutes après administration. Ainsi, les niveaux plasmatiques diminuent rapidement au dessous de la valeur quantifiable de 10 pg/ml une heure après administration. En raison de la faible concentration plasmatique et de l'élimination rapide après administration topique, la demi-vie d'élimination de la forme active (acide libre) n'a pas pu être déterminée.

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 α 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.

Élimination

Le travoprost sous forme d'acide libre et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Travoprost a été étudié chez des patients présentant une insuffisance

S.A.E hépatique légère à grave, et chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à grave (clairance de la créatinine de seulement 14 ml/min). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez ces patients.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez le singe, lors des études de toxicité oculaire, l'administration de travoprost à une dose de

0,45 microgramme, deux fois par jour, a induit une augmentation de la fente palpébrale. 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 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 foetotoxicité. 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 supérieures à l'exposition thérapeutique (jusqu'à 25 pg/ml)

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

chlorure de benzalkonium, polyoxyl 40, huile de ricin hydrogénée, trométhamine, acide borique, mannitol, édétate disodique, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et de l'eau pour injection

6.2. Incompatibilités

Aucune connue.

Des études spécifiques d'interactions in vitro avec travoprost et des médicaments contenant du thiomersal ont été effectuées. Aucune précipitation n'a été observée.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

À jeter 4 semaines (30 jours) après la première ouverture.

6.4. Précautions particulières de conservation

S.A.E Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.



6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte en carton contenant : un flacon en plastique (LDPE) blanc avec compte-gouttes en plastique (HDPE) transparent, contenant 5 ml de solution et doté d'un bouchon en plastique (polypropylène) + une notice.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Orchidia pour les produits pharmaceutiques.

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

En Egypte: 29721/2014

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

Date de premiere AMM en Egypte: 6/3/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

15 Janvier 2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Produit soumis a prescription

