

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

XALANOL® 50µg/5mg Collyre en solution

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XALANOL® 50µg/5mg Collyre en solution Fl/2.5ml

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour 100 ml.

Latanoprost 0,005 g
Timolol.....0.683g

(sous forme de maléate de timolol)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée chez les adultes (y compris le sujet âgé)

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s) une fois par jour.

En cas d'oubli, le traitement doit être poursuivi normalement par l'instillation suivante. La dose ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s).

Administration

Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre et peuvent être remises 15 minutes après. En cas d'utilisation concomitante de plusieurs produits ophtalmiques à usage local, les instillations des différents produits doivent être espacées d'au moins cinq minutes.

L'occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique. Il en résulte une réduction des effets indésirables systémiques et une augmentation de l'activité locale.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Chez les enfants et les adolescents, l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies.

4.3. Contre-indications

XALANOL est contre-indiqué chez les patients présentant:

- Des pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Une bradycardie sinusale, une maladie du sinus coronarien, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré non contrôlé par un pace-maker, une insuffisance cardiaque confirmée, un choc cardiogénique.
- Une hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients du médicament.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets systémiques

Comme tout agent ophtalmique appliqué localement, XALANOL a un passage systémique. Du fait de la présence de timolol, composant bêta-adrénergique, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les agents 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 réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Troubles cardiaques

Chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (maladie coronarienne, angor de Prinzmetal, et insuffisance cardiaque), et d'hypotension, le traitement par bêta-bloquants doit être soigneusement évalué et un traitement par d'autres médicaments doit être considéré. 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 bêta-bloquants ne devront être prescrits qu'avec prudence aux patients atteints d'un bloc cardiaque de premier degré.

Après administration de timolol, des effets cardiaques et rarement, des décès en association avec des insuffisances cardiaques ont été rapportés.

Troubles vasculaires

Les patients souffrant de troubles sévères de la circulation périphérique (c'est-à-dire la forme sévère 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 bêta-bloquants ophtalmiques. XALANOL doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère et seulement si le bénéfice potentiel semble supérieur au risque potentiel.

Hypoglycémie/Diabète

Les bêta-bloquants 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 bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes d'une hypoglycémie aiguë.

Les bêta-bloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Maladies cornéennes

Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

Autres agents bêta-bloquants

L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus des bêta-bloquants systémiques peuvent être majorés en cas d'administration de timolol à des patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie orale. La réponse de ces patients doit être surveillée attentivement. L'utilisation concomitante de deux agents bloquants bêta-adrénergiques n'est pas recommandée (voir la rubrique 4.5).

Réactions anaphylactiques

Les patients, traités par bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à différents allergènes, peuvent être plus réactifs à des administrations répétées de tels allergènes et ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées dans le traitement des réactions anaphylactiques.

Décollement choroïdien

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 (ex: timolol, acétazolamide).

Anesthésie chirurgicale

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

Traitement concomitant

Des interactions du timolol avec d'autres médicaments ont été décrites (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante; de deux bêta-bloquants ou de deux prostaglandines par voie oculaire n'est pas recommandée.

Effets oculaires

Le latanoprost peut modifier progressivement la couleur des yeux, en augmentant la quantité de pigments bruns dans l'iris. Cette pigmentation a également été observée (avec contrôle photographique) chez 16 à 20 % des patients traités pendant un an par XALANOL ; en particulier chez les patients ayant l'iris de plusieurs couleurs : vert-marron, jaune-marron ou bleu/gris-marron. Elle est due à une augmentation de la teneur en mélanine

des mélanocytes du stroma de l'iris. Généralement, dans les yeux concernés, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie, l'iris pouvant devenir partiellement ou totalement, plus brun. Les études cliniques montrent qu'après deux ans de traitement, ces modifications de couleur n'ont été que rarement observées chez des patients ayant des yeux de couleur uniforme, bleus, gris, verts ou marron. La modification de couleur de l'iris évolue lentement et peut passer inaperçue pendant des mois, voire des années. Cet effet n'a été associé à aucun symptôme, ni modification pathologique.

Après arrêt du traitement, aucune progression ultérieure de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée, mais la modification de couleur peut être définitive.

Ni les naevi ni les éphélides de l'iris n'ont été affectés par le traitement.

Aucune accumulation de pigments dans le trabeculum ou en d'autres points de la chambre antérieure n'a été observée. Cependant les patients devront être examinés régulièrement, et, en fonction du contexte clinique du patient, le traitement pourra être interrompu en cas d'augmentation de la pigmentation irienne.

Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de modification de la couleur de l'œil. Un traitement unilatéral peut entraîner une hétérochromie définitive.

Il n'y a actuellement aucune expérience documentée portant sur l'efficacité du latanoprost dans le glaucome inflammatoire, néovasculaire ou dans le glaucome chronique à angle fermé, dans le glaucome à angle ouvert du pseudophaque et dans le glaucome pigmentaire.

Le latanoprost a peu ou pas d'effet sur la pupille. Cependant il n'y a pas actuellement d'expérience documentée dans les crises de glaucome aigu par fermeture de l'angle. Par conséquent, en l'absence de données complémentaires, il est recommandé d'utiliser XALANOL avec précautions dans ces situations.

Le latanoprost doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique et son utilisation doit être évitée en cas de kératite à herpès simplex active et chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique récurrente spécifiquement associée aux analogues des prostaglandines.

Des cas d'œdème maculaire, notamment d'œdème maculaire cystoïde, ont été rapportés au cours du traitement par le latanoprost. Il s'agissait principalement de patients aphaques ou pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou de patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. De ce fait, XALANOL doit être utilisé avec précautions chez ces patients.

Utilisation de lentilles de contact

XALANOL contient du chlorure de benzalkonium, couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques. Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium peut causer des kératopathies ponctuelles superficielles et/ou kératopathies ulcéraives toxiques ainsi qu'une irritation oculaire. Une surveillance étroite est nécessaire lors de l'utilisation fréquente ou prolongée de XALANOL chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne.

Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé et est connu pour teinter les lentilles de contact souples.

Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation de XALANOL et peuvent être remises en place 15 minutes après (voir rubrique 4.2).

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

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été menée avec XALANOL.

Des élévations paradoxales de la pression intraoculaire ont été rapportées suite à l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues de prostaglandines. Par conséquent, l'utilisation de deux ou plus de deux prostaglandines, analogues de prostaglandine, ou dérivés de prostaglandine n'est pas recommandée.

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

Une potentialisation de l'effet bêta-bloquant 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.

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquants par voie systémique peuvent être potentialisés quand XALANOL est administré aux patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie orale, et l'utilisation de deux ou plus de deux agents bêta-bloquants locaux n'est pas recommandée.

Une mydriase a été occasionnellement rapportée lorsque les bêta-bloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante.

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

Les bêta-bloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Ils peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie

4.6. Grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'a pas été mis en évidence que le latanoprost ou le timolol pouvaient avoir un impact sur la fertilité masculine ou féminine dans les études animales.

Grossesse

Latanoprost :

Il n'y a pas de données relatives à l'utilisation du latanoprost chez la femme enceinte. Chez l'animal, les études ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu.

Timolol :

Il n'y a aucune donnée adéquate sur l'utilisation de timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais démontrent un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêta-bloquants sont administrés par la voie orale. De plus, les signes et les symptômes d'un effet bêta-bloquant (par exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêta-bloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si XALANOL est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né devrait être surveillé attentivement pendant les premiers jours de vie.

Par conséquent, XALANOL ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse

Allaitement

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. 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 bêta-bloquants chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique Le latanoprost et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel. Par conséquent, XALANOL ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

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

Une instillation de collyre peut être suivie de troubles transitoires de la vue. Tant que ceux-ci ne sont pas résolus, les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables

Pour le latanoprost, la majorité des effets indésirables se rapporte au système oculaire. Lors de la phase d'extension des études pivots XALANOL, 16 à 20 % des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne, qui peut être permanente. Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur 5 ans, 33% des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne D'autres effets indésirables oculaires sont généralement passagers et surviennent à l'administration de la dose. Pour le timolol, les effets indésirables les plus graves sont de nature

systémique, incluant bradycardie, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bronchospasme et réactions allergiques.

Comme d'autres médicaments ophtalmiques utilisés par voie locale, le timolol est absorbé dans la circulation générale. Cela peut entraîner des effets indésirables semblables à ceux des bêta-bloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique est inférieure par rapport à une administration systémique. Les effets indésirables attendus incluent les effets observés avec la classe des bêta-bloquants ophtalmiques.

Les effets indésirables liés au traitement et observés dans les essais cliniques avec XALANOL sont listés ci-dessous.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et très rares ($< 1/10000$).

Affections du système nerveux

Peu fréquent: céphalées.

Affections oculaires

Très fréquent: augmentation de la pigmentation de l'iris.

Fréquent: irritation oculaire (notamment picotements, sensation de brûlure et démangeaison), douleur oculaire.

Peu fréquent: hyperhémie oculaire, conjonctivite, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale, blépharite, atteinte cornéenne.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: éruption cutanée, prurit.

D'autres effets indésirables liés à l'utilisation de l'un des deux composants de XALANOL ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques, de notifications spontanées ou issus de la littérature.

Pour le latanoprost:

Infections et infestations

Kératite herpétique.

Affections du système nerveux

Etourdissement.

Affections oculaires

Modification des cils et du duvet palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre), kératite ponctuée superficielle, œdème péri-orbitaire, iritis/uvéite, œdème maculaire (chez les patients aphaques ou pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou chez les patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire), sécheresse oculaire, kératite, œdème cornéen et ulcération cornéenne, cils mal orientés engendrant parfois une irritation oculaire, kyste irien, photophobie, modifications périorbitaires et palpébrales suite au creusement du sillon de la paupière.

Affections cardiaques

Aggravation de l'angine de poitrine chez des patients présentant une pathologie angineuse pré-existante, palpitations.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Asthme, aggravation de l'asthme, dyspnée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Coloration plus foncée des paupières.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Douleur articulaire, douleur musculaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Douleurs thoraciques.

Pour le timolol:

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques systémiques notamment angio-œdème, urticaire, rash localisé ou généralisé, prurit, réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypoglycémie.

Affections psychiatriques

Insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire.

Affections du système nerveux

Syncope, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, étourdissement, paresthésie et céphalée.

Affections oculaires

Signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple : brûlure, picotement, démangeaison, larmoiement, rougeur), blépharite, kératite, troubles de la vision et décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4), baisse de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire, érosion cornéenne, ptosis, diplopie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Acouphènes.

Affections cardiaques

Bradycardie, douleur thoracique, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires

Hypotension, syndrome de Raynaud, refroidissement des extrémités.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Bronchospasme (principalement chez les patients présentant une pathologie bronchospastique pré-existante), dyspnée, toux.

Affections gastro-intestinales

Dysgueusie, nausée, dyspepsie, diarrhée, bouche sèche, douleurs abdominales, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Alopécie, rash psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, rash cutané.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Myalgie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Trouble sexuel, baisse de la libido.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Asthénie/fatigue.

Des cas de calcification de la cornée ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez des patients présentant des altérations significatives de la cornée.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage de XALANOL.

Les symptômes d'un surdosage de timolol par voie systémique sont: bradycardie, hypotension, bronchospasme et arrêt cardiaque. Si de tels symptômes apparaissaient, le traitement devrait être symptomatique. Des études ont montré que le timolol n'est pas facilement dialysable.

En cas de surdosage de latanoprost, en dehors d'une irritation oculaire et d'une hyperhémie conjonctivale, aucun autre effet indésirable oculaire ou systémique n'a été rapporté.

En cas d'ingestion accidentelle de latanoprost, les informations suivantes peuvent être utiles: traitement par lavage gastrique si nécessaire et traitement symptomatique.

Le latanoprost est largement métabolisé lors du premier passage hépatique. Une perfusion intraveineuse de 3 microgrammes/kg chez le volontaire sain n'a entraîné aucun symptôme, par contre, une dose de 5,5-10 microgrammes/kg a entraîné des nausées, des douleurs abdominales, des vertiges, une fatigue, des bouffées de chaleur et des sueurs. Ces effets étaient légers et modérés et ont disparu sans traitement, dans les 4 heures suivant la fin de la perfusion.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Bêta-bloquant ophtalmique - timolol, en association, Code ATC: **S01ED51**.

Mécanisme d'action

XALANOL associe deux composants: le latanoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants diminuent la pression intraoculaire élevée (PIO) par différents mécanismes d'action. L'effet combiné entraîne une diminution supplémentaire de la pression intraoculaire comparée à celle obtenue lors de l'administration de chaque composant seul.

Le latanoprost, analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$, est un agoniste sélectif des récepteurs FP des prostanoides qui diminue la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Le principal mécanisme d'action est l'augmentation de l'écoulement par la voie uvéo-sclérale. De plus, une augmentation de la facilité d'écoulement (diminution de la résistance à l'écoulement par la voie trabéculaire) a été notée chez l'homme. Le latanoprost n'a pas d'effet significatif sur la production de l'humeur aqueuse, sur la barrière hémato-aqueuse ou sur la circulation sanguine intraoculaire. Après un traitement chronique par le latanoprost chez le singe ayant auparavant subi une chirurgie extracapsulaire du cristallin, aucune lésion des vaisseaux sanguins rétiens n'a été mise en évidence par angiographie à la fluorescéine. Un traitement à court terme par le latanoprost n'a pas induit de fuite de la fluorescéine dans le segment postérieur de l'œil de patients pseudophaques.

Le timolol est un agent bloquant les récepteurs adrénergiques bêta-1 et bêta-2 (non-sélectif), n'ayant ni effet sympathomimétique intrinsèque significatif,

ni effet dépresseur cardiaque direct, ni effet de stabilisant de membrane. Le timolol abaisse la pression intraoculaire en diminuant la formation de l'humeur aqueuse dans l'épithélium ciliaire. Le mécanisme d'action précis n'est pas clairement établi mais l'inhibition de l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique engendrée par la stimulation bêta-adrénergique endogène est probable. Il n'a pas été prouvé que le timolol affecte de façon significative la perméabilité de la barrière hémato-aqueuse aux protéines plasmatiques. Chez le lapin, le timolol est resté sans effet sur le flux sanguin oculaire local après un traitement chronique.

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques

Dans les études de recherche de doses, XALANOL a entraîné une diminution significativement plus importante de la pression intraoculaire moyenne diurne comparé au latanoprost et au timolol administré une fois par jour en monothérapie.

Dans deux études cliniques contrôlées, en double insu et d'une durée de six mois, l'effet de XALANOL sur la pression intraoculaire a été comparé à celui d'une monothérapie de latanoprost et de timolol, chez les patients ayant une pression intraoculaire d'au moins 25 mm Hg. Après une période de 2 à 4 semaines de traitement par timolol (entraînant une diminution moyenne de la pression intraoculaire de 5 mm Hg par rapport à l'inclusion), des baisses supplémentaires de la pression intraoculaire moyenne diurne de 3,1; 2,0 et 0,6 mm Hg, ont été respectivement observées après 6 mois de traitement par XALANOL, latanoprost et timolol (deux fois par jour). L'effet s'est maintenu pendant la phase ouverte d'extension à 6 mois de ces études.

Les données existantes suggèrent qu'une administration le soir pourrait être plus efficace pour baisser la PIO qu'une administration le matin. Toutefois, pour décider d'une administration le matin ou le soir, il convient de prendre suffisamment en considération le mode de vie des patients et leur possibilité d'adhésion au traitement.

On doit garder à l'esprit qu'en cas d'efficacité insuffisante avec l'association fixe, les résultats d'études montrent que l'utilisation de l'association concomitante de timolol deux fois par jour et de latanoprost 1 fois par jour peut être encore efficace.

L'effet de XALANOL débute dans l'heure qui suit l'administration, et un effet maximal est observé au bout de 6 à 8 heures. Lors d'administrations répétées, la diminution de la pression intraoculaire se maintient jusqu'à 24 heures après l'instillation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Latanoprost

Le latanoprost est une prodrogue de type ester isopropylique, inactive en elle-même, qui devient biologiquement active après hydrolyse par les estérases de la cornée en acide de latanoprost. La prodrogue est bien absorbée par la cornée et la totalité de la substance pénétrant dans l'humeur aqueuse est hydrolysée au cours du passage à travers la cornée. Les études cliniques chez l'homme montrent que la concentration maximale dans

l'humeur aqueuse, approximativement de 15-30 ng/ml, est atteinte environ 2 heures après une administration locale de latanoprost seul. Après une administration locale chez le singe, le latanoprost est distribué principalement dans le segment antérieur, la conjonctive et les paupières. L'acide de latanoprost a une clairance plasmatique de 0,40 l/h/kg et un faible volume de distribution de 0,16 l/kg, résultant en une demi-vie plasmatique courte de 17 minutes.

Après une administration oculaire, la biodisponibilité systémique de l'acide de latanoprost est de 45 %. L'acide de latanoprost a une fixation aux protéines plasmatiques de 87 %.

L'acide de latanoprost n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. Le métabolisme est principalement hépatique. Les études animales ont montré une activité faible, voire nulle, des principaux métabolites, le 1, 2-dinor et le 1, 2, 3, 4-tétrananor, qui sont principalement éliminés dans l'urine.

Timolol

La concentration maximale de timolol dans l'humeur aqueuse est atteinte environ 1 heure après une administration locale du collyre. Une partie de la dose est absorbée par voie systémique et la concentration plasmatique maximale de 1 ng/ml est atteinte 10-20 minutes après administration locale quotidienne d'une goutte dans chaque œil (300 microgrammes/jour). La demi-vie plasmatique du timolol est d'environ 6 heures. Il est largement métabolisé dans le foie. Les métabolites sont excrétés dans l'urine en même temps que du timolol inchangé.

XALANOL

Aucune interaction pharmacocinétique entre le latanoprost et le timolol n'a été observée malgré une concentration en acide de latanoprost dans l'humeur aqueuse 1-4 heures après administration de XALANOL, deux fois supérieure à celle observée en monothérapie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité oculaire et systémique de chaque composant est bien établi. Aucun effet indésirable oculaire ou systémique n'a été observé chez le lapin traité par voie locale avec l'association fixe ou lors de l'administration simultanée de collyres de latanoprost et de timolol. Des études de pharmacologie, de génotoxicité et de carcinogénicité menées avec chacun des composants n'ont révélé aucun effet toxique chez l'homme. Le latanoprost ne diminue pas la cicatrisation cornéenne chez le lapin, alors que ce processus est inhibé chez le lapin et chez le singe traités plus d'une fois par jour par timolol.

Pour le latanoprost, aucun effet sur la fertilité chez le rat mâle et femelle n'a été observé. Aucun pouvoir tératogène n'a été détecté chez le rat et le lapin. Aucun effet embryotoxique n'a été observé chez le rat après administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 250 microgrammes/kg/jour. Toutefois, le latanoprost induit une toxicité embryo-foétale, caractérisée par une incidence accrue des résorptions tardives, des avortements ainsi qu'une diminution du poids foetal chez le lapin à des doses intraveineuses supérieures ou égales à 5 microgrammes/kg/jour (environ 100 fois la dose thérapeutique). Le timolol n'entraîne pas d'effet sur la fertilité du rat mâle ou

femelle. Aucun pouvoir tératogène n'a été observé chez la souris, le rat et le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, chlorure de benzalkonium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique anhydre, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Les études *in vitro* ont montré une précipitation en cas de mélange d'un collyre contenant du thiomersal avec du XALATAN. Si de tels médicaments sont utilisés simultanément avec XALANOL, les gouttes doivent être administrées avec un intervalle d'au moins cinq minutes.

6.3. Durée de conservation

Avant la première ouverture: 2 ans pour le flacon compte-gouttes avec bouchon à vis et anneau de sécurité.

Après la première ouverture du flacon: 4 semaines.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver avant ouverture au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après la 1^{ère} ouverture, le flacon doit être conservé à une température ne dépassant 25°C et utilisé dans un délai de 4 semaines. Le flacon doit être conservé dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en PE basse densité + compte-goutte en PE basse densité + bouchon en PE haute densité

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Laboratoires ADWYA sous licence BEXIMCO PHARMA
Route de la Marsa Km 14-BP 658-2070 La Marsa Tunisie

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

Sans objet.

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

Sans objet.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Princeps : Xalacom® 50µg/5mg Collyre en solution Fl/2.5ml
ANSM - Mis à jour le : 26/06/2015

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A/Liste I