

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fixaprost 50 microgrammes/ml + 5 mg/ml collyre en solution

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 50 microgrammes de latanoprost et maléate de timolol équivalent à 5 mg de timolol. Une goutte contient environ 1,5 microgramme de latanoprost et 0,15 mg de timolol.

Excipient à effet notoire :

1 ml de collyre en solution contient 50 mg d'hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin polyoxyl hydrogénée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

La solution est légèrement jaune et opalescente, pratiquement exempte de particules.

pH : 5,7 – 6,2.

Osmolalité : 300 - 340 mosmol/kg.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Fixaprost est indiqué chez l'adulte pour la 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 bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

*Adultes (y compris le sujet âgé)*

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil atteint/les yeux atteints 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 atteint/les yeux atteints.

*Population pédiatrique*

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

##### Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Comme pour tout collyre, afin de réduire une possible absorption systémique, une pression du sac lacrymal (occlusion ponctuelle) au niveau du canthus interne, pendant deux minutes, est recommandée après chaque instillation.

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 collyres, les instillations de chacun des collyres doivent être espacées d'au moins cinq minutes.

Les patients doivent être informés qu'il faut éviter de mettre en contact l'extrémité du flacon avec l'œil ou les parties avoisinantes de l'œil.

Ce médicament est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur. Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions importantes graves de l'œil et une perte de vision.

*Les patients doivent être informés comme suit :*

Avant la première utilisation :

- Veuillez vérifier que le bouchon d'inviolabilité est intact. Dévissez ensuite fermement le bouchon d'inviolabilité pour ouvrir le flacon.
- Lavez vous soigneusement les mains et enlever le bouchon de l'embout du flacon. Appuyer plusieurs fois avec le flacon à l'envers, pour activer le mécanisme de pompe jusqu'à ce que la première goutte apparaisse. Ce processus est à effectuer seulement lors de la toute première utilisation et ne sera pas nécessaire lors des administrations suivantes.

1/ Avant chaque utilisation, se laver soigneusement les mains et enlever le bouchon de l'embout du flacon. Évitez tout contact entre l'embout du flacon et les doigts.

2/ Placer le pouce sur la languette située en haut du flacon et l'index sur la base du flacon. Ensuite, placer le majeur sur la seconde languette située à la base du flacon. Tenir le flacon à l'envers.

3/ Pour l'utiliser, incliner votre tête légèrement vers l'arrière et maintenez le compte-goutte du flacon à la verticale au-dessus de l'œil. Avec l'index de l'autre main, tirez légèrement la paupière inférieure vers le bas. L'espace créé est appelé le sac conjonctival inférieur. Eviter tout contact entre l'embout du flacon et vos doigts ou vos yeux.

Afin d'instiller une goutte dans le sac conjonctival inférieur de l'œil ou les yeux atteint(s), **appuyer brièvement et fermement** sur le flacon. Grâce au dosage automatique, une goutte est libérée précisément à chaque pompage.

Si la goutte ne tombe pas, secouez doucement le flacon afin de libérer la goutte restée sur l'embout. Dans ce cas, répétez l'étape 3.

4/ Une compression du canal lacrymal ou une fermeture des paupières pendant 2 minutes réduit l'absorption systémique. Cela peut entraîner une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale.

5/ Fermez l'extrémité du flacon avec le bouchon immédiatement après l'utilisation.

#### **4.3. Contre-indications**

Fixaprost est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Une hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 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.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Effets systémiques

Comme tout agent ophtalmique appliqué localement, Fixaprost 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. Fixaprost 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.

### Hyperthyroïdie

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.

### Traitement concomitant

Le timolol peut interagir avec d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

### Autres analogues de prostaglandines

L'utilisation concomitante de deux ou plusieurs prostaglandines, analogues de prostaglandines, ou des dérivés de prostaglandine n'est pas recommandée (voir 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 (par exemple : 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.

#### Modifications de la pigmentation de l'iris

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 avec le produit de référence à base de latanoprost/timolol avec conservateur; 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.

#### Modifications des paupières et des cils

Une coloration plus foncée de la peau palpébrale, qui peut être réversible, a été rapporté en association avec l'utilisation de latanoprost.

Le latanoprost peut modifier progressivement les cils et le duvet palpébral de l'œil traité ; ces modifications incluent une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils ou de poils, et une orientation inadéquate des cils. Les modifications des cils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

#### Glaucome

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 Fixaprost avec précautions dans ces situations.

#### Kératite herpétique

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.

### Œdème maculaire

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, Fixaprost doit être utilisé avec précautions chez ces patients.

### Excipients

Fixaprost contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin polyoxyl hydrogénée) et peut provoquer des réactions cutanées. Aucune donnée de sécurité à long terme n'est disponible actuellement pour cet excipient.

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

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

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 Fixaprost 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 (voir rubrique 4.4).

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### 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 Fixaprost est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né devrait être surveillé attentivement pendant les premiers jours de vie.

Par conséquent, Fixaprost 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 voir la rubrique 4.2.

Le latanoprost et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel.

Par conséquent, Fixaprost ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

### Fertilité

Ni le latanoprost ni le timolol n'a révélé avoir un impact sur la fertilité masculine ou féminine dans les études animales (voir rubrique 5.3).

#### **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 sur le produit de référence à base de latanoprost/timolol avec conservateur, 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 (voir rubrique 4.4). 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 le produit de référence à base de latanoprost/timolol avec conservateur sont listés ci-dessous.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : 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 ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours d'essais**

| <b>Classe de systèmes d'organes</b>           | <b>Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>)</b> | <b>Fréquent <math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math></b>  | <b>Peu fréquent <math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math></b>   |
|---|---|---|--|
| Affections du système nerveux                 |   |   | Céphalées  |
| Affections oculaires                          | Hyperpigmentation de l'iris                   | Douleur oculaire, irritation oculaire (notamment picotements, sensation de brûlure, démangeaison, sensation de corps étrangers) | Atteinte cornéenne, conjonctivite, blépharite, hyperhémie oculaire, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané |   |   | Eruption cutanée, prurit   |

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

Pour le latanoprost :

**Tableau 2 répertoriant les effets indésirables : latanoprost**

| Classe de systèmes d'organes                            | Effets indésirables  |
|---|--|
| Infections et infestations                              | Kératite herpétique  |
| Affections du système nerveux                           | Etourdissement   |
| Affections oculaires                                    | Modifications des cils et du duvet palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils) ; kératite ponctuée, œdème périorbitaire, iritis ; uvéite ; œdème maculaire, y compris un œdème cystoïde maculaire ; sécheresse oculaire ; kératite ; œdème cornéen ; ulcération cornéenne ; trichiasis ; kyste irien ; photophobie ; modifications périorbitaires et palpébrales suite au creusement du sillon de la paupière ; œdème palpébral ; réaction cutanée localisée au niveau des paupières ; pseudo-pemphigoïde de la conjonctive oculaire ; coloration plus foncée de la peau palpébrale |
| Affections cardiaques                                   | Angor ; angor instable ; palpitations  |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales  | Asthme ; aggravation de l'asthme ; dyspnée   |
| Affections Gastro-intestinales                          | Nausées ; vomissements   |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | Myalgie ; arthralgie   |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Douleurs thoraciques   |

Pour le timolol :

**Tableau 3 répertoriant les effets indésirables : maléate de timolol (instillation oculaire)**

| Classe de systèmes d'organes               | Effets indésirables  |
|--|--|
| Affections du système immunitaire          | Réactions allergiques systémiques notamment réaction anaphylactique, angio-œdème, urticaire, rash localisé ou généralisé, prurit   |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hypoglycémie   |
| Affections psychiatriques                  | Perte de mémoire, insomnie, dépression, cauchemars, hallucination  |
| Affections du système nerveux              | Accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, étourdissement, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, paresthésie, céphalées, syncope  |
| Affections oculaires                       | Décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4), érosion cornéenne, kératite, diplopie, baisse de la sensibilité cornéenne, signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple : brûlure, picotement, démangeaison, larmoiement et rougeur), sécheresse oculaire, ptose, blépharite, vision floue |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe   | Acouphènes   |

| <b>Classe de systèmes d'organes</b>                     | <b>Effets indésirables</b>  |
|---|---|
| Affections cardiaques                                   | Arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, douleur thoracique, arythmie, bradycardie, œdème, palpitations |
| Affections vasculaires                                  | Refroidissement des extrémités, hypotension, phénomène de Raynaud   |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales  | Bronchospasme (principalement chez les patients présentant une pathologie bronchospastique pré-existante), toux, dyspnée  |
| Affections gastro-intestinales                          | Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, bouche sèche, dysgueusie, dyspepsie, nausées  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | Rash cutané, rash psoriasiforme, exacerbation du psoriasis, alopecie  |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | 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   |

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### **Belgique :**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg :**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **4.9. Surdosage**

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

#### Symptômes

Les symptômes d'un surdosage de timolol par voie systémique sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme et arrêt cardiaque.

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.

#### Thérapie

Si de tels symptômes apparaissent, le traitement devrait être symptomatique et de soutien.

En cas d'ingestion accidentelle de latanoprost, les informations suivantes peuvent être utiles :

Des études ont montré que le timolol n'est pas facilement dialysable.

Traitement par lavage gastrique si nécessaire.

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

Fixaprost 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 rétiniens 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.

Fixopost est un collyre sans conservateur, solution fournie dans un flacon multidose comprenant une pompe.

#### Effets pharmacodynamiques

##### *Effets cliniques*

Dans les études de recherche de doses, le produit de référence à base de latanoprost/timolol avec conservateur 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 du produit de référence à base de latanoprost/timolol avec conservateur 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 le produit de référence à base de latanoprost/timolol avec conservateur, 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 une fois par jour peut être encore efficace.

L'effet du produit de référence à base de latanoprost/timolol avec conservateur 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.

### Efficacité et sécurité clinique

Fixaprost sans conservateur a été évalué lors d'une étude de trois mois, randomisée, investigateur en insu en comparaison avec le produit de référence à base de latanoprost/timolol 50 microgrammes/5 mg avec conservateur chez 242 patients présentant une hypertension oculaire ou un glaucome à angle ouvert, confirmé comme insuffisamment contrôlé en monothérapie. Avant le début de l'étude, les patients ont été traités et contrôlés par le produit de référence ou des génériques (association fixe latanoprost/timolol 50 microgrammes/5 mg par ml de collyre conservé) pendant au moins 2 mois.

Le critère primaire d'efficacité était la variation de la pression intraoculaire entre la valeur de base et celle du jour 84.

Au jour 84, la diminution de la pression intraoculaire induite par Fixaprost était de -0,49 mmHg. Et cette diminution était semblable à celle observée avec le produit de référence à base de latanoprost/timolol 50 microgrammes/5 mg avec conservateur.

| Oeil le plus sévèrement atteint (population mITT) |   | Fixaprost                                     | Produit de référence                          |
|---|---|---|---|
| Valeur de référence (D0)                          | n<br>Moyenne ± Ecart type                   | 124<br>15,6 ± 2,1                             | 112<br>15,7 ± 2,1                             |
| D84   | n<br>Moyenne ± Ecart type                   | 122<br>15,1 ± 2,4                             | 110<br>15,2 ± 2,2                             |
| Variation moyenne (D0 – D84)                      | n<br>Moyenne ± Ecart type<br>[95% IC]       | 122<br><b>-0,49 ± 1,80</b><br>[-0,81 ; -0,17] | 110<br><b>-0,49 ± 2,25</b><br>[-0,92 ; -0,07] |
| Analyse statistique                               | Différence moyenne ajustée ± SE<br>[95% IC] | <b>0,01 ± 0,25</b><br><b>[-0,48; 0,50]</b>    |   |

IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients dans le groupe de traitement ; mITT=modified intent-to-treat ; n= nombre de patients avec des données ; SE=standard error ; SD=standard deviation

Cette étude de 3 mois a montré qu'aucun événement indésirable ophtalmique n'a été identifié pour Fixaprost en dehors de ceux déjà bien documentés avec le produit de référence à base de latanoprost/timolol avec conservateur BAK.

Par rapport au produit de référence, Fixaprost a été associé à moins de symptômes subjectifs lors de l'instillation à J84 (irritation/brûlure/picotements: 20,5% vs 41,8%, p<0,001, démangeaisons : 4,9% vs 13,9%, p=0,010) ainsi qu'à moins de symptômes subjectifs tout au long de la journée indépendamment de l'instillation (irritation/brûlure/picotements : 7,4% vs 12,7%, p=0,094; démangeaisons: 1,6% vs 13,6%, p<0,001).

Quelques effets indésirables systémiques, déjà bien connus pour le timolol, mais non observés dans les essais cliniques avec le produit de référence à base de latanoprost/timolol avec conservateur (voir rubrique 4.8), ont été observés à une fréquence peu fréquente: dysgueusie, arythmie et fatigue.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### Latanoprost

#### *Absorption*

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.

#### *Distribution*

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 %.

#### *Biotransformation et élimination*

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-tétranor, qui sont principalement éliminés dans l'urine.

#### Timolol

##### *Absorption and distribution*

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).

##### *Biotransformation*

La demi-vie plasmatique du timolol est d'environ 6 heures. Il est largement métabolisé dans le foie.

##### *Elimination*

Les métabolites sont excrétés dans l'urine en même temps que du timolol inchangé.

#### Produit de référence à base de latanoprost/timolol avec conservateur

##### *Relation pharmacocinétique / pharmacodynamique*

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 du produit de référence à base de latanoprost/timolol avec conservateur, 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-fœtale, caractérisée par une incidence accrue des résorptions tardives, des avortements ainsi qu'une diminution du poids fœtal 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.

##### *Toxicité ophtalmique*

L'administration ophtalmique de collyre Fixaprost aux animaux deux fois par jour pendant 28 jours n'a démontré aucun effet toxique local ou systémique.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Hydroxystéarate de macroglycérol  
Sorbitol  
Macrogol  
Carbomère  
Edétate disodique  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)  
Eau

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans

Après la première ouverture : 4 semaines pour le flacon de 2,5 ml; 3 mois pour le flacon de 6 ml.  
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Avant la première ouverture : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Après la première ouverture : pour les conditions de conservation après la première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon multidose (PEHD) équipé d'une pompe munie d'un système d'aide à l'utilisation Easygrip et d'un bouchon inviolable (PEHD).

Boîte avec 1 flacon de 2,5 ml (au moins 80 gouttes sans conservateur - pour 4 semaines de traitement).

Boîte avec 1 flacon de 6 ml (au moins 190 gouttes sans conservateur - pour 3 mois de traitement)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

Laboratoires THEA  
12 rue Louis Blériot  
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2  
France

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE : BE577057

LU : 2021110215

- 0917851 (1\*1 flacon 2,5 ml)
- 0917864 (1\*1 flacon 6 ml)

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

Date de première autorisation: 17/12/2020

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 10/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'AFMPS ([www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be)).