

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Latanoprost/Timolol EG 50 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 50 microgrammes de latanoprost et 6,8 mg de maléate de timolol équivalent à 5 mg de timolol.

Excipients à effet notable

Chaque ml de solution contient 200 microgrammes de chlorure de benzalkonium.

Chaque ml de solution contient 6,31 mg de phosphates.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

La solution est un liquide limpide et incolore, exempt de particules visibles.

pH 5,5 – 6,5; osmolalité 270 – 330 mOsmol/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients souffrant de glaucome à angle ouvert et d'hypertension oculaire et qui ne répondent pas suffisamment aux bêtabloquants topiques ou aux analogues de prostaglandine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée chez l'adulte (y compris le sujet âgé):

Le traitement recommandé est de 1 goutte dans l'œil/les yeux affecté(s), une fois par jour.

En cas d'oubli, continuer le traitement en administrant la dose suivante comme prévu. Ne pas dépasser 1 goutte par jour dans l'œil/les yeux affecté(s).

Mode d'administration:

Les lentilles de contact doivent être ôtées avant l'instillation du collyre et peuvent être remises en place après 15 minutes (voir rubrique 4.4).

En cas d'utilisation de plus d'un topique ophtalmique, respecter un intervalle d'au moins 5 minutes entre les médicaments.

Le fait d'effectuer une occlusion nasolacrymale ou de fermer les paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique. Les effets indésirables systémiques pourraient ainsi se trouver diminués et l'activité locale augmentée.

Population pédiatrique:

La sécurité et l'efficacité du produit chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été établies.

4.3. Contre-indications

Latanoprost/Timolol EG est contre-indiqué chez les patients qui présentent:

- Hyperréactivité des voies aériennes y compris l'asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique, bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Bradycardie sinusale, maladie du nœud sinusal, bloc sino-auriculaire, bloc AV du 2e ou du 3e degré non contrôlé par un stimulateur cardiaque, insuffisance cardiaque avérée, choc cardiogénique.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets systémiques:

Comme d'autres topiques ophtalmiques, Latanoprost/Timolol EG est absorbé au niveau systémique. A cause de son composant bêta-adrénergique (timolol), on observe le même type de réactions indésirables sur les plans cardiovasculaire, pulmonaire et autres qu'avec les agents de blocage bêta-adrénergiques systémiques. L'incidence de réactions indésirables systémiques après une administration ophtalmique topique est plus faible qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Troubles cardiaques:

Chez les patients ayant des affections cardiovasculaires (par ex. cardiopathie coronaire, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et souffrant d'hypotension, le traitement par bêtabloquants doit être évalué soigneusement et le traitement par d'autres substances actives doit être envisagé. Les patients ayant des affections cardiovasculaires doivent être surveillés pour des signes d'aggravation de ces affections et des effets indésirables.

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

Des réactions cardiaques et, plus rarement, des décès liés à une insuffisance cardiaque, ont été rapportés suite à l'administration de timolol.

Troubles vasculaires:

Les patients présentant des perturbations/troubles circulatoires périphériques sévères (c.-à-d. formes sévères de la maladie de Raynaud ou syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Troubles respiratoires:

Après l'administration de certains bêtabloquants ophtalmiques, des réactions respiratoires, y compris des décès sur bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées. Latanoprost/Timolol EG doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée, et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel.

Hypoglycémie/diabète:

Les bêtabloquants seront administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les diabétiques dont le diabète est instable, car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Les bêtabloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Affections de la cornée:

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients présentant des affections cornéennes doivent être traités avec prudence.

Autres agents bêtabloquants:

L'effet sur la pression intraoculaire et les effets connus des bêtabloquants systémiques peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients recevant déjà un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients doit être étroitement surveillée. L'utilisation de deux agents de blocage bêta-adrénergiques topiques est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Réactions anaphylactiques:

Sous bêtabloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à une série d'allergènes peuvent être plus réactifs à une mise en contact répétée avec ces allergènes et ne pas réagir aux doses habituelles d'adrénaline administrées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Décollement de la choroïde:

Un décollement choroïdien a été décrit lors de l'administration d'un traitement de suppression de l'humeur aqueuse (timolol, acétazolamide par exemple) après procédures de filtration.

Anesthésie chirurgicale:

Les préparations ophtalmiques à effet bêtabloquant sont susceptibles d'annihiler les effets bêta-agonistes systémiques de (par exemple) l'adrénaline. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient reçoit du timolol.

Traitements concomitants:

Le timolol peut interagir avec d'autres médicaments, voir également rubrique 4.5.

L'utilisation de deux bêtabloquants topiques ou de deux prostaglandines topiques n'est pas recommandée.

Effets oculaires:

Le latanoprost peut progressivement modifier la couleur de l'œil en augmentant la quantité de pigments bruns dans l'iris. Comme avec le latanoprost en gouttes ophtalmiques, une augmentation de la pigmentation de l'iris a été observée chez 16-20% des patients traités par l'association latanoprost/timolol pendant un an maximum (sur base de photographies). Cet effet a surtout été observé chez les patients ayant des iris de couleur hétérogène, par exemple vert-brun, jaune-brun ou bleu/gris-brun; il est dû à l'augmentation de la teneur en mélanine des mélanocytes dans le stroma de l'iris. Typiquement, la pigmentation brune autour de la pupille s'étend de manière concentrique vers la périphérie de l'œil affecté, mais l'iris peut devenir plus brun, dans son entièreté ou en partie. Chez les patients ayant des yeux d'un bleu, gris, vert ou brun homogène, ces modifications ont rarement été observées sur une période de deux ans de traitement lors d'études cliniques portant sur le latanoprost.

La modification de la couleur de l'iris se fait lentement; elle peut ne pas être remarquée pendant plusieurs mois voire plusieurs années et elle n'est associée à aucun symptôme ni modification pathologique.

Aucune intensification de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée après l'arrêt du traitement mais les modifications existantes peuvent persister.

Ni les naevus ni les taches sur l'iris n'ont été affectées par le traitement.

Aucune accumulation de pigments n'a été observée dans le réseau trabéculaire ou à un autre endroit de la chambre antérieure mais les patients devront être examinés régulièrement; en fonction de la situation clinique, le traitement pourra être arrêté en cas d'augmentation de la pigmentation de l'iris. Avant de commencer le traitement, les patients devront être avertis du risque de modification de la couleur de l'œil. Un traitement unilatéral peut donner lieu à une hétérochromie permanente.

On ne dispose d'aucune expérience documentée portant sur l'utilisation du latanoprost dans le glaucome à angle fermé inflammatoire, néovasculaire ou chronique, dans le glaucome à angle ouvert chez les patients pseudophaques et dans le glaucome pigmentaire.

Le latanoprost n'a que peu d'effets, voire aucun, sur la pupille mais on ne dispose d'aucune donnée concernant les crises aiguës de glaucome à angle fermé. Latanoprost/Timolol EG sera par conséquent utilisé avec prudence dans ces circonstances, jusqu'à ce que l'on dispose d'une plus grande expérience.

Le latanoprost sera utilisé avec prudence chez des patients ayant des antécédents de kératite herpétique et doit être évité en cas de kératite active, due à l'herpès simplex, et chez des patients ayant des antécédents de kératite herpétique récurrente, qui est associée spécifiquement aux analogues de prostaglandines.

Un œdème maculaire, y compris un œdème maculaire cystoïde, a été décrit sous latanoprost. Ces cas ont essentiellement été rapportés chez des patients aphaques, des patients pseudophaques avec déchirure de la capsule postérieure du cristallin ou chez des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. Latanoprost/Timolol EG sera utilisé avec prudence chez ces patients.

Utilisation de lentilles de contact:

Latanoprost/Timolol EG contient du chlorure de benzalkonium, qui est généralement utilisé comme agent de conservation dans les produits ophtalmiques. Le chlorure de benzalkonium a été rapporté comme étant la cause d'une kératopathie ponctuelle et/ou d'une kératopathie ulcéraire toxique, il peut causer une irritation oculaire et il est connu pour décolorer les lentilles de contact souples. Une surveillance étroite s'impose lors de l'utilisation fréquente ou prolongée de Latanoprost/Timolol EG chez des patients souffrant de sécheresse oculaire ou d'une altération de la cornée. Les lentilles de contact peuvent absorber le chlorure de benzalkonium et elles devront être ôtées avant l'administration de Latanoprost/Timolol EG mais elles pourront être remises en place après 15 minutes (voir rubrique 4.2).

Phosphates

Latanoprost/Timolol EG contient 6,31 mg de phosphates par ml. Quelques cas rares de calcification cornéenne ont été signalés en association avec l'utilisation de gouttes contenant des phosphates chez certains patients atteints de cornées gravement endommagées

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

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été conduite avec l'association latanoprost/timolol.

Des cas d'élévation paradoxale de la pression intraoculaire ont été rapportés après l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues de prostaglandines. L'utilisation de deux ou plusieurs prostaglandines, analogues de prostaglandines ou dérivés de prostaglandines n'est dès lors pas recommandée.

Il existe une possibilité d'effets cumulatifs entraînant une hypotension et/ou une bradycardie marquée, lorsqu'un collyre bêtabloquant est administré en concomitance avec des antagonistes calciques, des agents de blocage bêta-adrénergiques, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des glycosides digitaliques, des parasymphaticomimétiques, la guanéthidine, administrés par voie orale.

Un effet bêtabloquant systémique potentialisé (par ex. baisse de la fréquence cardiaque, dépression) a été décrit lors de traitements associant des inhibiteurs du CYP2D6 (comme la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine) et le timolol.

L'effet sur la pression intraoculaire et les effets connus de bêtabloquants systémiques peuvent être potentialisés lorsque Latanoprost/Timolol EG est administré à des patients recevant déjà un bêtabloquant par voie orale. L'utilisation de deux ou plusieurs bêtabloquants topiques n'est pas recommandée.

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

La réaction hypertensive au sevrage abrupt de la clonidine peut être potentialisée lors de l'utilisation de bêtabloquants.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Latanoprost

On ne dispose pas de données adéquates concernant l'utilisation de latanoprost chez la femme enceinte.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité reproductive (voir rubrique 5.3). Les risques potentiels pour l'être humain sont inconnus.

Timolol

On ne dispose pas de données adéquates concernant l'utilisation de timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être administré pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Des études épidémiologiques menées n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêtabloquants étaient administrés par voie orale. En outre, des signes et symptômes d'un effet bêtabloquant (par ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêtabloquants avaient été administrés jusqu'à la naissance. Si Latanoprost/Timolol EG est administré jusqu'à la naissance, le nouveau-né doit être attentivement surveillé au cours des premiers jours de vie.

Latanoprost/Timolol EG ne devrait dès lors pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Néanmoins, à des doses thérapeutiques, il est très peu probable que le timolol administré en collyre soit présent dans le lait maternel en quantité suffisante pour générer des symptômes cliniques d'un effet bêtabloquant chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

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

Latanoprost/Timolol EG ne devrait dès lors pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

Aucun effet du latanoprost ou du timolol sur la fécondité mâle ou femelle n'a été observé lors des études chez l'animal.

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

L'instillation du collyre peut troubler temporairement la vision. Les patients s'abstiendront de conduire ou d'utiliser des machines tant que leur vision est floue.

4.8. Effets indésirables

Pour le latanoprost, la plupart des effets indésirables ont trait au système oculaire. Dans les données issues de la phase de prolongation des essais pivots menés avec l'association latanoprost/timolol, 16 à

20 % des patients ont développé une pigmentation accrue de l'iris, potentiellement permanente. Dans une étude ouverte de sécurité menée pendant 5 ans avec le latanoprost, 33 % des patients ont développé une pigmentation de l'iris (voir rubrique 4.4). Les autres effets indésirables oculaires sont généralement passagers et surviennent au moment de l'administration du produit. Pour le timolol, les effets indésirables les plus graves sont de nature systémique et incluent bradycardie, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bronchospasme et réactions allergiques.

A l'instar d'autres médicaments ophtalmiques à application topique, le timolol est absorbé dans la circulation systémique et peut, par conséquent, entraîner des effets indésirables similaires à ceux observés avec des bêtabloquants systémiques. Par rapport à une administration systémique, l'administration ophtalmique topique s'accompagne d'une incidence moindre de réactions indésirables systémiques. Les réactions indésirables répertoriées incluent les réactions décrites dans la classe des bêtabloquants ophtalmiques.

Les effets indésirables liés au traitement qui ont été observés dans les essais cliniques menés avec l'association latanoprost/timolol sont énumérés ci-dessous.

Les effets indésirables sont classés par fréquence, comme suit:

très fréquent	($\geq 1/10$)
fréquent	($\geq 1/100, < 1/10$)
peu fréquent	($\geq 1/1000, < 1/100$)
rare	($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)
très rare	(< 1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système nerveux:

Peu fréquent: céphalées

Affections oculaires:

Très fréquent: augmentation de la pigmentation de l'iris

Fréquent: irritation oculaire (incluant sensation de piqure, de brûlure, de démangeaison, de sensation de corps étrangers), douleur oculaire

Peu fréquent: hyperémie oculaire, conjonctivite, vision floue, larmoiement accru, blépharite, troubles de la cornée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Peu fréquent: rash cutané, prurit

Des effets indésirables supplémentaires liés à l'utilisation des composants individuels de Latanoprost/Timolol EG ont été rapportés dans les études cliniques ou les notifications spontanées ou encore dans la littérature disponible.

Pour le latanoprost, les effets indésirables étaient les suivants:

Infections et infestations:

Kératite herpétique

Affections du système nerveux:

Vertiges

Affections oculaires:

Modification des cils et des poils palpébraux (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre), érosions épithéliales ponctuées, œdème périorbitaire, iritis/uvéite, œdème maculaire (chez les patients aphaques ou pseudophaques présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin ou chez les patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire), sécheresse oculaire, kératite, œdème et érosions de la cornée, orientation inadéquate des cils pouvant

parfois donner lieu à une irritation oculaire, kyste de l'iris, photophobie, modifications périorbitaires et palpébrales donnant lieu à un approfondissement de la scissure des paupières, pseudo-pemphigoïde de la conjonctive oculaire⁺

Affections cardiaques:

Angine de poitrine, angine de poitrine instable, palpitations

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Asthme, exacerbation de l'asthme, dyspnée

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent: Nausées, vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Assombrissement de la peau palpébrale

Affections musculo-squelettiques et systémiques:

Douleurs articulaires, douleurs musculaires

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Douleurs thoraciques

⁺Potentiellement imputable à l'agent de conservation, le chlorure de benzalkonium

Pour le timolol, les effets indésirables étaient les suivants:

Affections du système immunitaire:

Réactions allergiques systémiques dont angio-œdème, urticaire, rash localise ou généralise, prurit, réaction anaphylactique

Affections du métabolisme et de la nutrition:

Hypoglycémie

Affections psychiatriques:

Insomnie, dépression, cauchemars, pertes de mémoire, hallucination

Affections du système nerveux:

Syncope, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, vertiges, paresthésie et céphalées

Affections oculaires:

Signes et symptômes d'irritation oculaire (par ex. sensations de brûlure, picotements, démangeaisons, larmoiement, rougeur), blépharite, kératite, vision floue et décollement choroïdien après chirurgie de filtration (voir la rubrique 4.4), diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire, érosion cornéenne, ptose, 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:

Hypertension, phénomène de Raynaud, mains et pieds froids

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Bronchospasme (surtout chez les patients souffrant d'une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux

Affections gastro-intestinales:

Dysgueusie, nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleur abdominale, vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Alopécie, rash psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, rash cutané

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:

Myalgie

Affections du système reproducteur et mammaires:

Dysfonction sexuelle, baisse de la libido

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Asthénie/fatigue

Des cas de calcification de la cornée ont été rapportés très rarement lors de l'utilisation de collyres en solution contenant des phosphates chez certains patients ayant des cornées significativement endommagées.

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 (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Surdosage

On ne dispose d'aucun élément concernant le surdosage de l'association latanoprost/timolol chez l'être humain.

Les symptômes de surdosage systémique de timolol sont: une bradycardie, une hypotension, un bronchospasme et un arrêt cardiaque. Si ces symptômes apparaissent, on instaurera un traitement symptomatique et de soutien. Des études ont montré que le timolol n'était pas facilement éliminé par dialyse.

A part l'irritation oculaire et l'hyperémie conjonctivale, aucun autre effet secondaire oculaire ou systémique n'a été décrit en cas de surdosage du latanoprost.

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

Traitement: lavage gastrique si nécessaire. Traitement symptomatique.

Le latanoprost est largement métabolisé lors du premier passage hépatique. La perfusion intraveineuse de 3 microgrammes/kg chez des volontaires sains n'a induit aucun symptôme mais une dose de 5,5-10 microgrammes/kg a provoqué des nausées, des douleurs abdominales, des vertiges, une fatigue, des bouffées de chaleur et une transpiration excessive. Ces effets étaient légers à modérés et ont disparu sans traitement, dans les 4 heures suivant l'arrêt de la perfusion.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Bêtabloquants ophtalmiques, associations à base de timolol.

Code ATC: S01ED51

Mécanisme d'action

Latanoprost/Timolol EG 50 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre en solution a deux composants: le latanoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants réduisent la pression intraoculaire (PIO) élevée via deux mécanismes d'action différents; leur effet combiné donne une diminution de la PIO supérieure à celle obtenue lorsque les composants sont administrés seuls.

Le latanoprost, un analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$, est un agoniste sélectif des récepteurs FP des prostanoïdes; il réduit la PIO en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Son principal mécanisme d'action est une augmentation de l'écoulement uvéo-scléral. En outre, on a décrit une légère augmentation de la facilité d'écoulement (diminution de la résistance trabéculaire à l'écoulement) chez l'être humain. Le latanoprost n'a aucun effet significatif sur la production d'humeur aqueuse, la barrière hémato-aqueuse ou la circulation sanguine intraoculaire. Le traitement chronique avec le latanoprost dans des yeux de singe sur lesquels on avait pratiqué une extraction extracapsulaire du cristallin n'a pas affecté les vaisseaux sanguins de la rétine à l'angiofluorographie. Le latanoprost n'a pas induit de fuite de fluorescéine dans le segment postérieur des yeux humains pseudophaques lors d'un traitement de courte durée.

Le timolol est un antagoniste des récepteurs adrénergiques bêta-1 et bêta-2 (non-sélectif) qui n'a aucune activité sympathicomimétique intrinsèque, myocardodépressive directe ou stabilisatrice de membrane significative. Le timolol diminue la PIO en limitant la formation d'humeur aqueuse dans l'épithélium ciliaire.

Le mécanisme d'action précis n'a pas encore été clairement établi mais il est probable qu'il consiste en une inhibition de la synthèse accrue d'AMPc due à la stimulation bêta-adrénergique endogène. Le timolol ne semble pas affecter significativement la perméabilité de la barrière hémato-aqueuse aux

protéines plasmatiques. Chez le lapin, le timolol n'avait aucun effet sur l'irrigation sanguine oculaire régionale après un traitement chronique.

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques:

Dans les études de détermination de doses, l'association latanoprost/timolol a induit une diminution significativement plus importante de la PIO diurne moyenne que le latanoprost et le timolol administrés une fois par jour en monothérapie. Dans deux études bien contrôlées en double aveugle d'une durée de 6 mois, l'effet de l'association latanoprost/timolol sur la diminution de la PIO a été comparé à celui d'une monothérapie par latanoprost et timolol chez des patients dont la PIO était ≥ 25 mm Hg. Après une période initiale de 2-4 semaines au cours de laquelle les patients ont reçu du timolol (diminution moyenne de la PIO de 5 mm Hg depuis l'enrôlement), une diminution supplémentaire de la PIO diurne moyenne de l'ordre de 3,1, 2,0 et 0,6 mm Hg a été observée après 6 mois de traitement respectivement par l'association latanoprost/timolol, le latanoprost et le timolol (deux fois par jour). L'association latanoprost/timolol a entraîné une diminution de la PIO qui s'est maintenue pendant les 6 mois de l'étude d'extension en ouvert.

Les données existantes laissent penser que l'administration vespérale pourrait être plus efficace pour diminuer la pression intraoculaire que l'administration matinale. Toutefois, quand on envisage de recommander l'administration matinale ou vespérale, il convient de tenir suffisamment compte du mode de vie du patient et de son respect probable du traitement.

Il ne faut pas perdre de vue qu'en cas d'efficacité insuffisante de l'association fixe, les résultats des études indiquent que le recours à l'administration de façon indépendante de timolol deux fois par jour et de latanoprost une fois par jour pourrait quand même s'avérer efficace.

L'action de Latanoprost/Timolol EG apparaît en moins d'une heure; l'effet maximal est atteint en 6 à 8 heures. Après administration de doses répétées, une réduction effective de la PIO persiste jusque 24 heures après l'administration.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Latanoprost:

Le latanoprost est une prodrogue de type ester isopropylique, qui est en soi inactive mais qui, après avoir été hydrolysée en acide de latanoprost par des estérases au niveau de la cornée, devient biologiquement active. La prodrogue est bien absorbée à travers la cornée; tout le médicament qui pénètre dans l'humeur aqueuse est hydrolysé lors du passage à travers la cornée. Des études conduites chez l'être humain indiquent que la concentration maximale dans l'humeur aqueuse (environ 15 à 30 ng/ml) est atteinte environ 2 heures après l'administration topique de latanoprost seul. Après application topique chez le singe, le latanoprost était essentiellement distribué 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, 0,16 l/kg, ce qui explique sa courte demi-vie plasmatique (17 minutes). Après administration oculaire topique, la biodisponibilité systémique de l'acide de latanoprost est de 45%. L'acide du latanoprost se lie à 87% aux protéines plasmatiques.

Il n'y a pratiquement pas de métabolisme de l'acide du latanoprost dans l'œil. L'essentiel du métabolisme a lieu au niveau hépatique. Dans les études animales les principaux métabolites, le 1,2-dinor et le 1,2,3,4-tetranor, n'ont qu'une faible activité biologique, voire aucune; ils sont essentiellement excrétés dans les urines.

Timolol:

La concentration maximale de timolol dans l'humeur aqueuse est atteinte environ 1 heure après l'administration topique du collyre. Une partie de la dose est absorbée au niveau systémique; la concentration plasmatique maximale (1 ng/ml) est atteinte 10 à 20 minutes après administration d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour (300 microgrammes/jour). La demi-vie plasmatique du timolol est d'environ 6 heures. Le timolol est largement métabolisé au niveau hépatique. Les métabolites sont excrétés dans les urines, avec une certaine quantité de timolol inchangé.

Latanoprost/timolol:

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le latanoprost et le timolol bien que, par rapport à une monothérapie, il y ait eu pratiquement doublement de la concentration de l'acide du latanoprost dans l'humeur aqueuse 1-4 heures après l'administration de l'association latanoprost/timolol.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité oculaire et systémique de chacun des composants est bien connu. Aucun effet indésirable oculaire ou systémique n'a été observé chez des lapins recevant un traitement topique au moyen de l'association fixe ou de solutions ophtalmiques de latanoprost et de timolol administrées de manière concomitante. Les études de sécurité pharmacologique, de génotoxicité et de carcinogénicité conduites pour chacun des composants n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'être humain. Le latanoprost n'affectait pas la cicatrisation des plaies cornéennes dans l'œil de lapin tandis que le timolol inhibait ce processus dans l'œil de lapin et l'œil de singe s'il était administré à une fréquence supérieure à 1 fois par jour.

Pour le latanoprost, aucun effet n'a été observé sur la fécondité des rats mâles et femelles; aucun potentiel tératogène n'a été mis en évidence chez le rat et le lapin. Aucune embryotoxicité n'a été observée chez le rat après administration de doses intraveineuses allant jusqu'à 250 microgrammes/kg/jour. Toutefois, le latanoprost a induit, chez le lapin, une toxicité embryo-fœtale caractérisée par une augmentation de l'incidence des résorptions tardives et des avortements et par une diminution du poids des fœtus, à des doses intraveineuses de 5 microgrammes/kg/jour (environ 100 fois la dose clinique) ou plus. Le timolol n'avait aucun effet sur la fécondité des rats mâles et femelles ni aucun potentiel tératogène chez la souris, le rat et le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium
Chlorure de benzalkonium
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
Hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté
Eau purifiée
Hydroxyde de sodium pour ajuster le pH
Acide chlorhydrique pour ajuster le pH

6.2. Incompatibilités

Des études *in vitro* ont montré qu'il y avait précipitation lorsque des gouttes ophtalmiques contenant du thiomersal sont mélangées avec Latanoprost/Timolol EG. Si de tels produits sont utilisés en même temps que Latanoprost/Timolol EG, les gouttes ophtalmiques devront être administrées à un intervalle d'au moins 5 minutes.

6.3. Durée de conservation

3 ans

Après première ouverture: 28 jours – A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C).

Pour les précautions de conservation après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en PEBD transparent avec compte-gouttes en PEBD transparent et bouchon à vis en PEHD.

Emballages:

1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas de précautions particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE466657

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

Date de première autorisation: 24/11/2014.

Date de dernier renouvellement: 25/02/2016.

10. DATE D'APPROBATION/ DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 05/2022.

Date de mise à jour du texte: 03/2022.