

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Latanoprost-Timolol AB 50 mcg/ml – 5 mg/ml collyre, solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire: contient 0,2 mg/ml de chlorure de benzalkonium et phosphates 6,31 mg/ml équivalent à 0,2 mg/goutte.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre, solution

La solution est un liquide limpide et incolore.

pH : 5,5 à 6,5 ; osmolalité : 270 à 330 mOsmol/kg

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Latanoprost-Timolol AB est indiqué chez les adultes (y compris les sujets âgés) en vue de la 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 bêta-bloquants topiques ou aux analogues de prostaglandine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie pour les adultes (y compris les sujets âgés) :

La thérapie recommandée est une goutte dans l'œil (les yeux) affecté(s) une fois par jour.

Si une dose a été oubliée, le traitement doit être poursuivi avec la dose suivante comme programmé.

La dose ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil (les yeux) affecté(s).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du latanoprost/timolol chez les enfants l'adolescent n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation des gouttes et peuvent être replacées après 15 minutes (voir rubrique 4.4).

Si plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, les médicaments doivent être administrés à cinq minutes d'intervalle au moins.

Une occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes peut réduire l'absorption systémique, ce qui entraîne une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale.

4.3 Contre-indications

Le Latanoprost-Timolol AB est contre-indiqué chez les patients atteints de :

- Maladie réactive des voies aériennes y compris l'asthme bronchique ou des antécédents d'asthme bronchique, maladie pulmonaire obstructive chronique grave.
- Bradycardie sinusale, syndrome du sinus malade, bloc sino-atrial, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré non contrôlé par un pace-maker. Insuffisance cardiaque confirmée, 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

À l'instar d'autres agents ophtalmiques appliqués localement, le Latanoprost-Timolol AB est absorbé systématiquement. À cause du composant bêta-adrénergique timolol, les mêmes types de réactions indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres observées avec les bêtabloquants adrénergiques systémiques peuvent survenir. L'incidence d'EI systémiques après une administration ophtalmique topique est moins fréquente que pour une administration systémique. Pour la réduction de l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Affections cardiaques

Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par ex. coronaropathie, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et hypotension, la thérapie avec des bêtabloquants doit être minutieusement évaluée et la thérapie avec d'autres substances actives doit être envisagée. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires seront surveillés quant à tout signe d'aggravation de ces maladies et aux réactions indésirables.

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

Les réactions cardiaques et, rarement, un décès associé à une insuffisance cardiaque ont été rapportés après administration de timolol.

Affections vasculaires

Les patients atteints de troubles/affections graves de la circulation périphérique (par ex. des formes graves de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Affections respiratoires

Des réactions respiratoires, y compris le décès par bronchospasme chez les patients souffrant d'asthme ont été rapportées suite à l'administration de certains bêtabloquants ophtalmiques. Le latanoprost + timolol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une légère/modérée maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et que si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel.

Hypoglycémie/diabète

Les bêtabloquants doivent être administrés avec précaution aux patients enclins à l'hypoglycémie spontanée ou aux patients atteints de diabète labile, du fait que les bêtabloquants peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie aiguë. Les bêtabloquants peuvent également masquer les signes de l'hyperthyroïdisme.

Affections de la cornée

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse des yeux. Les patients atteints d'affections de la cornée doivent être traités avec précaution.

Autres bêtabloquants

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus d'un bêta-blocage systémique peuvent augmenter quand le timolol est administré aux patients qui reçoivent déjà un bêtabloquant systémique. La réaction de ces patients doit être surveillée de près. L'utilisation de deux agents bloquants bêta-adrénergiques topiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions anaphylactiques

Pendant qu'ils sont sous bêtabloquants, les patients avec des antécédents d'atopie ou des antécédents de réaction anaphylactique grave à une série d'allergènes peuvent réagir davantage à une provocation répétée avec de tels allergènes et ne pas répondre à la dose habituelle d'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.

Détachement choroïdien

Un détachement choroïdien a été rapporté avec l'administration d'une thérapie suppressante aqueuse (par ex. timolol, acétazolamide).

Anesthésie chirurgicale

Les préparations ophtalmiques à base de bêtabloquants peuvent bloquer les effets systémiques bêta-agonistes, par ex. de l'adrénaline. L'anesthésiste doit en être informé quand le patient est sous timolol.

Co-administration

Le timolol peut interagir avec d'autres médicaments. Voir 4.5 interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.

Autres analogues de prostaglandines

L'utilisation de deux ou plusieurs prostaglandines, analogues de prostaglandines ou dérivés de prostaglandines n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Modifications de la pigmentation de l'iris

Le latanoprost peut progressivement changer la couleur de l'œil en augmentant la quantité de pigmentation brune de l'iris. De même que l'expérience avec le collyre de latanoprost, une augmentation de la pigmentation de l'iris a été observée chez 16 à 20 % de tous les patients traités par latanoprost + timolol pendant un an maximum (basée sur des photographies). Cet effet a principalement été observé chez des patients avec des iris de couleurs mixtes, par exemple vert-brun, jaune-brun ou bleu/gris-brun, et est dû à l'augmentation de la teneur en mélanine dans les mélanocytes stromaux de l'iris. En général, la pigmentation brune autour de la pupille s'étend d'une manière concentrique vers la périphérie des yeux affectés, mais l'iris entier ou une partie de l'iris peut prendre un teint brunâtre. Chez les patients avec des yeux d'un bleu, d'un gris, d'un vert ou d'un brun homogène, le changement n'a été que rarement observé pendant deux années de traitement lors des essais cliniques sur le latanoprost.

Le changement de la couleur de l'iris se fait lentement et peut ne pas être observé pendant plusieurs mois, voire années, et il n'a été associé à aucun symptôme ou changement pathologique.

Aucune autre augmentation de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée après l'arrêt du traitement, mais le changement de couleur en résultant peut s'avérer permanent.

Ni les nævi ni les taches de l'iris n'ont été affectés par le traitement.

Aucune accumulation de pigment dans le réseau trabéculaire ou dans une autre partie de la chambre antérieure n'a été observée mais les patients doivent être examinés régulièrement et, si la situation clinique l'exige, le traitement peut être arrêté si une pigmentation accrue de l'iris se développe.

Avant que le traitement soit instauré, les patients doivent être informés de la possibilité d'un changement de la couleur de l'œil. Un traitement unilatéral pourrait entraîner une hétérochromie permanente.

Modifications des paupières et des cils

Un assombrissement 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 aucune expérience de latanoprost dans le glaucome inflammatoire, néovasculaire, chronique par fermeture de l'angle glaucome, dans le glaucome à angle ouvert des patients pseudophaques et dans le glaucome pigmentaire.

Le latanoprost n'a pas ou peu d'effet sur la pupille, mais il n'y a aucune expérience dans le cas de crises aiguës de glaucome à angle fermé. Il est donc recommandé que Latanoprost + Timolol soit utilisé avec prudence dans ces conditions, jusqu'à ce que l'on acquière plus d'expérience.

Kératite herpétique

La latanoprost doit être utilisé avec précaution chez les patients avec antécédents de kératite herpétique et doit être évité dans les cas de kératite à herpès simplex actif et chez les patients avec antécédents de kératite herpétique récurrente spécifiquement associée aux analogues de prostaglandine.

Œdème maculaire

Des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire cystoïde, ont été rapportés au cours du traitement par latanoprost. Ces rapports concernaient principalement des patients aphaques, des patients pseudophaques, avec une capsule de lentille postérieure déchirée, ou des patients connus comme étant prédisposés à des facteurs de risque d'œdème maculaire cystoïde. Le Latanoprost-Timolol AB doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Conservateur

Latanoprost/timolol contient du chlorure de benzalkonium, qui est couramment utilisé comme agent de conservation dans les produits ophtalmiques. Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium provoque une irritation des yeux, des symptômes de sécheresse oculaire et peut affecter le film lacrymal et la surface cornéenne. Doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de sécheresse oculaire et chez les patients où la cornée peut être compromise. Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

Lentilles de contact

Les lentilles de contact peuvent absorber le chlorure de benzalkonium, connu pour décolorer les lentilles de contact souples, et doivent donc être retirées avant l'application du Latanoprost/Timolol; mais elles pourront être remplacées après 15 minutes (voir rubrique 4.2).

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

Aucune étude spécifique d'interaction médicale médicamenteuse n'a été réalisée avec le latanoprost + timolol.

Il y a eu des rapports d'élévations paradoxales de la pression intraoculaire suite à l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues de prostaglandines. Il est donc déconseillé d'utiliser deux prostaglandines ou plus, des analogues de prostaglandines ou des dérivés de prostaglandines.

Il existe un potentiel d'effets supplémentaires qui entraînent l'hypotension et/ou une bradycardie marquée quand une solution avec bêtabloquants ophtalmiques est administrée en même temps que des inhibiteurs oraux des canaux calciques, des agents bloquants bêta-adrénergiques, des agents antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des glycosides digitaliques, des parasympathomimétiques, de la guanéthidine.

Une augmentation du bêta-blocage systémique (par ex. diminution du rythme cardiaque, dépression) a été rapportée lors d'un traitement associé avec des inhibiteurs de CYP2D6 (par ex., quinidine, fluoxétine, paroxétine) et du timolol.

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus du bêta-blocage systémique peuvent être accrus quand du latanoprost/timolol est administré à des patients qui reçoivent déjà un agent bêtabloquant adrénergique oral. L'utilisation de deux bêtabloquants adrénergiques topiques, ou plus, n'est pas recommandée.

Une mydriase due à l'utilisation concomitante de bêtabloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) a été rapportée occasionnellement.

La réaction d'hypertension à un retrait soudain de la clonidine peut être accrue quand des bêtabloquants sont administrés.

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Latanoprost :

Il n'existe aucune donnée adéquate concernant l'utilisation du latanoprost chez la femme enceinte. Des études animales ont démontré une certaine toxicité à la reproduction (voir rubrique 5.3). Les risques potentiels chez l'être humain sont inconnus.

Timolol :

Il n'existe pas de données adéquates quant à l'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si cela s'avère absolument nécessaire. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Des études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effets de malformation mais montrent un risque de croissance intra-utérine retardée quand des bêtabloquants sont administrés par voie orale. En outre, des signes et symptômes de bêta-blocage (par ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né quand des bêtabloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si le latanoprost + timolol est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé de près pendant ses premiers jours de vie.

En conséquence, le latanoprost + timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Toutefois, à des doses thérapeutiques de timolol dans les gouttes pour les yeux, il est peu probable que des quantités suffisantes soient présentes dans le lait maternel pour que des symptômes cliniques de bêta-blocage surviennent chez le nourrisson. Pour la réduction de l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

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

Le Latanoprost-Timolol AB ne doit donc pas être utilisé chez la femme qui allaite.

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

Latanoprost-Timolol AB n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme avec d'autres préparations à usage ophtalmique, 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 se rapporte au système oculaire. Dans des données d'une phase d'extension d'essais pivots sur le latanoprost/timolol, de 16 à 20 % ont développé une augmentation de la pigmentation de l'iris qui pourrait être permanente. Dans une étude ouverte de 5 ans sur la sécurité du latanoprost, 33 % des patients ont développé une pigmentation de l'iris (voir rubrique 4.4). Les autres effets indésirables oculaires sont généralement transitoires et se produisent lors de l'administration de la dose. Pour le timolol, les effets indésirables les plus graves sont de nature systémique, y compris la bradycardie, l'arythmie, l'insuffisance cardiaque congestive, les bronchospasmes et les réactions allergiques.

Comme les autres médicaments ophtalmiques appliqués localement, le timolol est absorbé dans la circulation systémique. Ce fait peut causer des effets indésirables comme ceux observés avec des agents bêtabloquants systémiques. L'incidence d'EI systémiques après une administration ophtalmique topique est moins fréquente que pour une administration systémique. Les effets indésirables mentionnés incluent des réactions observées avec la classe de bêtabloquant ophtalmiques.

Les effets indésirables liés au traitement, observés lors d'essais cliniques sur le latanoprost et le timolol figurent ci-dessous.

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence comme suit :

Très fréquent	($\geq 1/10$)
Fréquent	($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
Peu fréquent	($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)
Rare	($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)
Très rare	($< 1/10\ 000$)
Inconnu	(ne peut être déterminé à partir des données disponibles)

Affections du système nerveux :

Peu fréquent : Céphalées

Affections oculaires :

Très fréquent :	Augmentation de la pigmentation de l'iris
Fréquent :	Irritation oculaire (y compris picotements, sensation de brûlure, démangeaisons, sensation de corps étrangers), douleur oculaire
Peu fréquent :	Hyperémie oculaire, conjonctivite, vision trouble, augmentation du larmolement, blépharite, troubles de la cornée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : Éruption cutanée, prurit

D'autres effets indésirables ont été rapportés spécifiquement quant à l'utilisation de composants individuels du produit soit lors d'études cliniques, spontanément, soit dans la littérature disponible.

Pour le latanoprost, ce sont :

Infections et infestations

Kératite herpétique

Affections du système nerveux :

Étourdissements

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 (chez les patients aphakiques pseudophaques présentant des capsules de lentille postérieure déchirées ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire) ; sécheresse oculaire ; kératite ; œdème de la cornée ; érosion de la cornée ; trichiasis ; kyste de l'iris ; photophobie ; modifications périorbitaires et palpébrales donnant lieu à un approfondissement de la scissure des paupières ; œdème palpébral ; réaction cutanée localisée au niveau des paupières ; pseudo-pemphigoïde de la conjonctive oculaire⁺ ; assombrissement de la peau palpébrale

Affections cardiaques :

Palpitations.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Asthme, exacerbation de l'asthme et dyspnée.

Troubles gastro-intestinaux

Nausées*, vomissements*

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Arthralgie, myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Douleur thoracique.

* Identification du post-marketing avec une fréquence estimée de peu fréquent

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

Pour le timolol, ce sont :

Affections du système immunitaire :

Réactions allergiques systémiques y compris angio-œdème, urticaire et éruptions cutanées localisées et généralisées, prurit, réaction anaphylactique.

Métabolisme et nutrition

Hypoglycémie

Affections psychiatriques :

Insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire, hallucination.

Affections du système nerveux :

Syncope, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de *myasthénia gravis*, étourdissements, paresthésie et céphalées.

Affections oculaires :

Signes et symptômes d'irritation oculaire (sensations de brûlure, picotements, démangeaisons, larmoiement, rougeur), blépharite, kératite, vision trouble et détachement choroïdien suite à une bulle de filtration post-chirurgie (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), diminution de la sensibilité de la cornée et œil sec, érosion de la cornée, ptosis, diplopie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Acouphène

Affections cardiaques :

Bradycardie, douleurs thoraciques, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc atrioventriculaire,, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque..

Affections vasculaires :

Hypotension, phénomène de Raynaud, mains et pieds froids.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Bronchospasmes (principalement chez les patients avec maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux.

Affections gastro-intestinales :

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Alopécie, dermatite psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Myalgie

Affections des organes de reproduction et du sein :

Dysfonction sexuelle, diminution 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 le système national de déclaration:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Aucune donnée n'est disponible chez l'être humain en ce qui concerne le surdosage par latanoprost/timolol.

Symptômes

Les symptômes de surdosage systémique par timolol sont : bradycardie, hypotension, bronchospasmes et arrêt cardiaque. Si de tels symptômes surviennent, le traitement doit être symptomatique et de soutien. Des études ont démontré que le timolol ne pouvait être facilement dialysé.

À part une irritation oculaire et une hyperémie conjonctivale, aucun autre effet secondaire oculaire n'est connu en cas de surdosage par latanoprost.

Traitement

Si des symptômes de surdosage apparaissent, on instaurera un traitement symptomatique et de soutien. Si le latanoprost est ingéré accidentellement par voie orale, les informations suivantes peuvent être utiles : des études ont montré que le timolol n'était pas facilement éliminé par dialyse.

Lavage gastrique le cas échéant.

Le latanoprost est largement métabolisé au cours du premier passage par le foie. Une perfusion intraveineuse de 3 microgrammes/kg chez des volontaires en bonne santé n'a produit aucun symptôme mais une dose de 5,5 à 10 microgrammes/kg a causé des nausées, des douleurs abdominales, des étourdissements, de la fatigue, des bouffées de chaleur et de la transpiration. Ces événements étaient d'une intensité de légère à modérée et se sont résolus sans traitement dans les 4 heures consécutives à la fin de la perfusion.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents ophtalmologiques bêtabloquants - timolol, associations

Code ATC : S01ED51

Mécanisme d'action

Le collyre Latanoprost-Timolol AB 50 mcg/ml – 5 mg/ml, contient deux composants : le latanoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants diminuent la pression intraoculaire (PIO) élevée au moyen de différents mécanismes d'action et leur effet associé entraîne une réduction supplémentaire de la PIO par rapport à l'un ou l'autre des composants administré seul.

Le latanoprost, analogue de la prostaglandine F_{2alpha}, est un agoniste sélectif des récepteurs FP des prostanoïdes qui réduit la PIO en augmentant le débit de l'humeur aqueuse. Le principal mécanisme d'action est l'augmentation du débit uvéoscléral. De plus, une certaine augmentation de la facilité du débit (diminution de la résistance au débit par voie trabéculaire) a été rapportée 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. Un traitement chronique par latanoprost dans les yeux d'un singe, qui avait subi une extraction extracapsulaire du cristallin, n'a pas affecté les vaisseaux sanguins rétiens, tel que déterminé par angiographie à la fluorescéine. Le latanoprost n'a pas induit de fuite de fluorescéine dans le segment postérieur de l'œil de patients pseudophaques lors d'un traitement à court terme.

Le timolol est un agent bloquant les récepteurs adrénergiques bêta-1 et bêta-2 (non-sélectif) qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, pas d'activité de dépression myocardique directe, pas d'activité stabilisante de membrane. Le timolol abaisse la PIO 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 provoquée par la stimulation bêta-adrénergique endogène est probable. Il n'a pas été établi que le timolol affectait de manière significative la perméabilité de la barrière hémato-aqueuse aux protéines plasmatiques. Chez le lapin, le timolol n'a pas eu d'effet sur le flux sanguin oculaire local après un traitement chronique.

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques

Dans des études de recherche de doses, le latanoprost/timolol a entraîné une diminution significativement plus importante de la PIO diurne moyenne par rapport au latanoprost et au timolol administré une fois par jour en monothérapie. Dans deux études cliniques bien contrôlées, en double insu, d'une durée de six mois, l'effet de diminution de la PIO du latanoprost/timolol a été comparé à celui d'une monothérapie par latanoprost et par timolol, chez des patients ayant une pression intraoculaire d'au moins 25 mm Hg ou davantage. 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'admission), des baisses supplémentaires de la pression intraoculaire diurne moyenne de 3,1, de 2,0 et de 0,6 mm Hg, ont été respectivement observées après 6 mois de traitement par latanoprost et timolol (deux fois par jour). L'effet de diminution du latanoprost/timolol sur la PIO s'est maintenu pendant la phase ouverte d'extension de 6 mois de ces études.

Des 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 faut tenir compte du mode de vie des patients et de leur possibilité d'observance du traitement.

Il faut aussi envisager qu'en cas d'efficacité insuffisante de l'association fixe, les résultats d'études indiquent que l'utilisation d'une administration non fixe de timolol deux fois par jour et de latanoprost 1 fois par jour peut toujours être efficace.

L'action du latanoprost/timolol se fait sentir en une heure et l'effet maximal apparaît après 6 à 8 heures. La diminution appropriée de l'effet réducteur sur la PIO se maintient jusqu'à 24 heures après l'instillation, lors d'administrations répétées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Latanoprost

Absorption

Le latanoprost est une prodrogue de l'éther isopropylique qui, en soi, est inactive mais, après hydrolyse par les estérases de la cornée en acide de latanoprost, elle devient biologiquement active. La prodrogue est bien absorbée à travers la cornée et tout le médicament qui pénètre l'humeur aqueuse est hydrolysé au cours du passage par la cornée.

Distribution

Des études sur l'homme indiquent que la concentration maximale dans l'humeur aqueuse, environ de 15 à 30 ng/ml, est atteinte environ deux heures après l'administration topique du latanoprost seul. Après l'application topique chez le singe, le latanoprost est principalement distribué dans le segment antérieur, les conjonctives et les paupières.

L'acide du latanoprost a une clairance plasmatique de 0,40 l/h/kg et un faible volume de distribution, 0,16 l/kg, qui entraînent une demi-vie plasmatique rapide, 17 minutes. Après une administration oculaire topique, la biodisponibilité systémique de l'acide du latanoprost est de 45 %. L'acide du latanoprost a une liaison aux protéines plasmatiques de 87 %.

Biotransformation et élimination

Il n'y a pratiquement pas de métabolisme de l'acide du latanoprost dans l'œil. Le principal métabolisme est produit dans le foie. Les principaux métabolites, 1,2-dinor et 1,2,3,4-tétranol, n'exercent pas ou très peu d'activité biologique dans les études animales et sont excrétés principalement dans les urines.

Timolol

Absorption et distribution

La concentration maximale du timolol dans l'humeur aqueuse est atteinte environ une heure après l'administration topique des gouttes dans les yeux. Une partie de la dose est absorbée systémiquement et une concentration plasmatique maximale de 1 ng/ml est atteinte 10 à 20 minutes après l'administration topique d'une goutte du produit dans chaque œil, une fois par jour (300 microgrammes/ jour).

Biotransformation

La demi-vie du timolol dans le plasma est de 6 heures environ. Le timolol est largement métabolisé dans le foie.

Elimination

Les métabolites sont excrétés dans les urines avec une partie de timolol inchangé.

Latanoprost/Timolol

Aucune interaction pharmacocinétique entre le latanoprost et le timolol n'a été observée bien que l'on ait noté une augmentation 2 fois supérieure de la concentration de l'acide de latanoprost dans l'humeur aqueuse 1 à 4 heures après l'administration de l'association latanoprost/timolol par rapport à la monothérapie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité oculaire et systémique des composants individuels est bien établi. Aucun effet indésirable oculaire ou systémique n'a été observé chez le lapin traité de manière topique par une association fixe ou par des solutions ophtalmiques de latanoprost et de timolol administrées en même temps. Des études de pharmacologie sur la sécurité, de génotoxicité et de carcinogénicité avec chacun des composants n'ont détecté aucun risque pour l'homme. Le latanoprost n'a pas affecté la cicatrisation de la plaie cornéenne de l'œil du lapin, tandis que le timolol inhibait le processus dans l'œil du lapin et du singe quand il était administré plus souvent qu'une fois par jour.

Pour le latanoprost, aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles des rats et aucun potentiel tératogène chez le rat et le lapin n'ont été établis. Aucune embryotoxicité n'a été observée chez le rat après des doses intraveineuses maximales de 250 microgrammes/kg/jour. Toutefois, le latanoprost a causé une toxicité embryofœtale, caractérisée par une fréquence accrue de résorption tardive et d'avortement ainsi que par la baisse pondérale du fœtus chez le lapin à des doses intraveineuses de 5 microgrammes/kg/jour (environ 100 fois supérieure à la dose clinique) et davantage. Le timolol n'a démontré aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles des rats ni sur le potentiel tératogène de la souris, du rat et du lapin.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Chlorure de benzalkonium

Dihydrogène de phosphate monosodique dihydraté

Di-sodium hydrogénophosphate dodécahydraté

Eau purifiée

Hydrate de sodium pour ajustement du pH

Acide chlorhydrique pour ajustement du pH

6.2 Incompatibilités

Des études *in vitro* ont démontré que des précipitations surviennent quand les gouttes pour les yeux contenant du thiomersal sont mélangées au latanoprost/timolol. Si ce type de médicament est utilisé en même temps que le latanoprost/timolol, les gouttes pour les yeux doivent être administrées dans l'œil à un intervalle de cinq minutes au moins.

6.3 Durée de conservation

36 mois

Après la première ouverture, 28 jours – À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon au réfrigérateur (entre 2°C – et 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon LDPE transparent avec compte-gouttes transparent LDPE et capuchon HDPE blanc opaque à visser.

Taille des conditionnements :

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

Pas d'exigence particulières.

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE408292

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

Date de première autorisation : 03/01/2012

Date de renouvellement : CRD : 19/01/2016

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

Date de mise à jour du texte : 09/2022

Date d'approbation du texte : 12/2022