

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xalacom 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 notoire:

Chlorure de benzalkonium 0,2 mg/ml

Phosphate disodique (E339ii), phosphate monosodique monohydraté (E339i) (contenant un total de 6,3 mg/ml de phosphate)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

La solution est un liquide transparent et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Xalacom 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

Adultes (y compris les sujets âgés)

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).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Xalacom chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été établies.

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 naso-lacrymale 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.

4.3. Contre-indications

Xalacom 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 2^e ou du 3^e 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, Xalacom 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 bêta-bloquants 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 bêta-bloquants 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 bêta-bloquants ophtalmiques, des réactions respiratoires, y compris des décès sur bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées. Xalacom 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 bêta-bloquants seront administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les diabétiques dont le diabète est instable, car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

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

Affections de la cornée

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

Autres agents bêta-bloquants

L'effet sur la pression intraoculaire et les effets connus des bêta-bloquants systémiques peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients recevant déjà un bêta-bloquant 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 bêta-bloquants, 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 bêta-bloquant 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 rubrique 4.5).

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 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 Xalacom 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 brun-vert, brun-jaune 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.

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

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. Xalacom sera par conséquent utilisé avec prudence dans ces circonstances, jusqu'à ce que l'on dispose d'une plus grande expérience.

Kératite herpétique

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.

Œdème maculaire

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. Xalacom sera utilisé avec prudence chez ces patients.

Conservateur

Xalacom 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 ponctuée et/ou d'une kératopathie ulcéralive toxique et peut causer une irritation oculaire. Une surveillance étroite s'impose lors de l'utilisation fréquente ou prolongée de Xalacom chez des patients souffrant de sécheresse oculaire ou d'une altération de la cornée.

Lentilles de contact

Les lentilles de contact peuvent absorber le chlorure de benzalkonium, connu pour décolorer les lentilles de contact souples. Les lentilles de contact devront être ôtées avant l'administration de Xalacom mais elles pourront être remises en place après 15 minutes (voir rubrique 4.2).

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

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été conduite avec Xalacom.

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 bêta-bloquant est administré en concomitance avec des antagonistes calciques, des agents de blocage bêta-adrénérgiques, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des glycosides digitaliques, des parasymphaticomimétiques, la guanéthidine, administrés par voie orale.

Un effet bêta-bloquant 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 bêta-bloquants systémiques peuvent être potentialisés lorsque Xalacom est administré à des patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie orale. L'utilisation de deux ou plusieurs bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée.

Une mydriase résultant de l'administration concomitante de bêta-bloquants 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 bêta-bloquants.

Les bêta-bloquants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Les bêta-bloquants 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 bêta-bloquants étaient administrés par voie orale. En outre, des signes et symptômes d'un effet bêta-bloquant (par ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêta-bloquants avaient été administrés jusqu'à la naissance. Si Xalacom est administré jusqu'à la naissance, le nouveau-né doit être attentivement surveillé au cours des premiers jours de vie.

Xalacom ne devrait dès lors pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les bêta-bloquants 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 bêta-bloquant chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

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

Xalacom 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 réactions indésirables ont trait au système oculaire. Dans les données issues de la phase de prolongation des essais pivots menés avec Xalacom, 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 réactions indésirables oculaires sont généralement passagères et surviennent au moment de l'administration du produit. Pour le timolol, les réactions indésirables les plus graves sont de nature systémique et incluent bradycardie, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bronchospasme et réactions allergiques.

À 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 bêta-bloquants 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 bêta-bloquants ophtalmiques.

Les réactions indésirables liées au traitement qui ont été observées dans les essais cliniques menés avec Xalacom sont énumérées ci-dessous.

Les réactions indésirables sont classées par fréquence, comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : réactions indésirables observées au cours d'essais portant sur Xalacom

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Affections du système nerveux			Céphalées
Affections oculaires	Hyperpigmentation de l'iris	Douleur oculaire, irritation oculaire (incluant sensation de piqûre, de brûlure, de démangeaison, sensation de corps étrangers)	Troubles de la cornée, conjonctivite, blépharite, hyperémie oculaire, vision floue, larmoiement accru
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash, prurit

Des réactions indésirables supplémentaires liées à l'utilisation des composants individuels de Xalacom ont été rapportées dans les études cliniques ou les notifications spontanées ou encore dans la littérature disponible.

Pour le latanoprost, les réactions indésirables étaient les suivantes :

Tableau 2 : réactions indésirables pour le latanoprost

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables
Infektions et infestations	Kératite herpétique
Affections du système nerveux	Vertiges
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 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	Angor ; angor instable ; palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme ; exacerbation 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

*Observés après commercialisation avec une fréquence estimée comme « peu fréquent »

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

Pour le timolol, les réactions indésirables étaient les suivantes :

Tableau 3 : réactions indésirables pour le maléate de timolol (instillation oculaire)

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques systémiques dont réaction anaphylactique, angio-œdème, urticaire, rash localisé ou généralisé, prurit
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	Pertes de mémoire, insomnie, dépression, cauchemars, hallucinations
Affections du système nerveux	Accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, vertiges, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, paresthésie, céphalées, syncope
Affections oculaires	Décollement choroidien après chirurgie de filtration (voir rubrique 4.4), érosion cornéenne, kératite, diplopie, diminution de la sensibilité cornéenne, signes et symptômes d'irritation oculaire (par ex., sensations de brûlure, picotements, démangeaisons, larmoiement et rougeur), sécheresse oculaire, ptôse, blépharite, vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes
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

Tableau 3 : réactions indésirables pour le maléate de timolol (instillation oculaire)

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Raynaud Bronchospasme (surtout chez les patients souffrant d'une maladie bronchospastique préexistante), toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, vomissements, diarrhée, sécheresse buccale, 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	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, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be)
- Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé à Luxembourg (site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance)

4.9. Surdosage

On ne dispose d'aucun élément concernant le surdosage de Xalacom chez l'être humain.

Symptômes

Les symptômes de surdosage systémique de timolol sont : une bradycardie, une hypotension, un bronchospasme et un arrêt cardiaque.

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.

Traitement

Si des symptômes de surdosage apparaissent, on instaurera un traitement symptomatique et de soutien. En cas d'ingestion accidentelle, les informations suivantes peuvent être utiles : des études ont montré que le timolol n'était pas facilement éliminé par dialyse. Lavage gastrique si nécessaire. 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Bêta-bloquants ophtalmiques, associations à base de timolol.
Code ATC : S01ED51

Mécanisme d'action

Xalacom 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

Efficacité et sécurité cliniques

Dans les études de détermination de doses, Xalacom 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 Xalacom 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 Xalacom, latanoprost et timolol (deux fois par jour). Xalacom 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 Xalacom 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

Absorption

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.

Distribution

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.

Biotransformation et élimination

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-tétranol, n'ont qu'une faible activité biologique, voire aucune ; ils sont essentiellement excrétés dans les urines.

Timolol

Absorption et distribution

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).

Biotransformation

La demi-vie plasmatique du timolol est d'environ 6 heures. Le timolol est largement métabolisé au niveau hépatique.

Élimination

Les métabolites sont excrétés dans les urines, avec une certaine quantité de timolol inchangé.

Xalacom

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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 Xalacom.

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
Phosphate monosodique monohydraté (E339i)
Phosphate disodique (E339ii)
Acide chlorhydrique (pour obtenir un pH de 6,0)
Hydroxyde de sodium (pour obtenir un pH de 6,0)
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

Avant la première ouverture : 3 ans

Après ouverture du flacon : 4 semaines

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant la première ouverture : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après la première ouverture : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A utiliser dans les 4 semaines (voir rubrique 6.3).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (5 ml) en polyéthylène, embout compte-gouttes avec un bouchon à visser et un capuchon de protection en polyéthylène.

Chaque flacon contient 2,5 ml de collyre en solution.

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

Oter le capuchon de protection avant l'utilisation.

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

Viatrix Healthcare, Terhulpesteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE :

BE226597

LU :

2011091253

- 0303379 : 1*1 flacon 2,5 ml
- 0303382 : 1*3 flacons 2,5 ml
- 0893812 : 1*6 flacons 2,5 ml

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

Date de première autorisation : 10/09/2001

Date de dernier renouvellement : 15/12/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2023

Date d'approbation: 12/2023