XALACOM 50 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre en solution

Boite de 1 flacon

Latanaprost Timolol

Date: 06/2022. Révision: 0.08

Marché de référence : France

Tunisie

Mentions légales longues

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XALACOM 50 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Latanoprost……50 microgrammes

Timolol……5,00 mg

Sous forme de maléate de timolol……..……..6,80 mg

Pour 1 ml.

Excipients à effet notoire :

Chlorure de benzalkonium, 0,2 mg/ml,

Phosphate disodique (E339ii),

Phosphate monosodique monohydraté (E339i) 6,39 mg/ml (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 limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

XALACOM est indiqué chez l'adulte (y compris les personnes âgées) dans la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (y compris les personnes âgées)

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

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

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de XALACOM n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration

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

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs produits ophtalmiques à usage local, les instillations des différents produits doivent être espacées d'au moins cinq minutes.

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

4.3. Contre-indications

XALACOM est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Des pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Une bradycardie sinusale, une maladie du sinus coronarien, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré non contrôlé par un pace-maker, une insuffisance cardiaque confirmée, un choc cardiogénique.
- Une hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients du médicament mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets systémiques

Comme tout agent ophtalmique appliqué localement, XALACOM a un passage systémique. Du fait de la présence de timolol, composant bêta-adrénergique, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les agents bloquants bêta-adrénergiques administrés par voie systémique, peuvent se produire.

La fréquence des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique locale est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Troubles cardiaques

Chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (maladie coronarienne, angor de Prinzmetal, et insuffisance cardiaque), et d'hypotension, le traitement par bêta-bloquants doit être soigneusement évalué et un traitement par d'autres médicaments doit être considéré. Chez ces patients une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables.

En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants ne devront être prescrits qu'avec prudence aux patients atteints d'un bloc cardiaque de premier degré.

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

Troubles vasculaires

Les patients souffrant de troubles sévères de la circulation périphérique (c'est-à-dire la forme sévère de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Troubles respiratoires

Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques. XALACOM doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère et seulement si le bénéfice potentiel semble supérieur au risque potentiel.

Hypoglycémie/Diabète

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable dans la mesure où les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes d'une hypoglycémie aiguë.

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

Maladies cornéennes

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

Autres agents bêta-bloquants

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

Réactions anaphylactiques

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

Décollement choroïdien

Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (ex: timolol, acétazolamide).

Anesthésie chirurgicale

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

Traitement concomitant

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

Autres analogues de prostaglandines

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

Modifications de la pigmentation de l'iris

Le latanoprost peut modifier progressivement la couleur des yeux, en augmentant la quantité de pigments bruns dans l'iris. Cette pigmentation a également été observée (avec contrôle

photographique) chez 16 à 20 % des patients traités pendant un an par XALACOM ; en particulier chez les patients ayant l'iris de plusieurs couleurs : vert-marron, jaune-marron ou bleu/gris-marron. Elle est due à une augmentation de la teneur en mélanine des mélanocytes du stroma de l'iris. Généralement, dans les yeux concernés, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie, l'iris pouvant devenir partiellement ou totalement, plus brun. Les études cliniques montrent qu'après deux ans de traitement, ces modifications de couleur n'ont été que rarement observées chez des patients ayant des yeux de couleur uniforme, bleus, gris, verts ou marron. La modification de couleur de l'iris évolue lentement et peut passer inaperçue pendant des mois, voire des années. Cet effet n'a été associé à aucun symptôme, ni modification pathologique.

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

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

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

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

Modifications des paupières et des cils

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

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

Glaucome

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

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

Kératite herpétique

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

Œdème maculaire

Des cas d'œdème maculaire, notamment d'œdème maculaire cystoïde, ont été rapportés au cours du traitement par le latanoprost. Il s'agissait principalement de patients aphaques ou pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou de patients ayant des facteurs

de risque connus d'œdème maculaire. De ce fait, XALACOM doit être utilisé avec précautions chez ces patients.

Conservateur

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

Lentilles de contact

Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation de XALACOM et peuvent être remises en place 15 minutes après (voir rubrique 4.2).

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

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

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

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

Une potentialisation de l'effet bêta-bloquant systémique (par exemple : diminution du rythme cardiaque, dépression) a été rapportée lors de l'association de traitements inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple : quinidine, fluoxétine, et paroxétine) et de timolol.

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

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

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

Les bêta-bloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Ils peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Latanoprost :

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

Timolol :

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

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

Par conséquent, XALACOM ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenues dans les collyres, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à produire les symptômes cliniques des bêta-bloquants chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique voir la rubrique 4.2.

Le latanoprost et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel. Par conséquent, XALACOM ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

Fertilité

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

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

XALACOM a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En commun avec d'autres préparations oculaires, une instillation de collyre peut être suivie de troubles transitoires de la vue. Tant que ceux-ci ne sont pas résolus, les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables

Pour le latanoprost, la majorité des effets indésirables se rapporte au système oculaire. Lors de la phase d'extension des études pivots XALACOM, 16 à 20% des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne, qui peut être permanente. Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur 5 ans, 33% des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne (voir rubrique 4.4). D'autres effets indésirables oculaires sont généralement passagers et surviennent à l'administration de la dose. Pour le timolol, les effets indésirables les plus graves sont de nature systémique, incluant bradycardie, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bronchospasme et réactions allergiques.

Comme d'autres médicaments ophtalmiques utilisés par voie locale, le timolol est absorbé dans la circulation générale. Cela peut entraîner des effets indésirables semblables à ceux des bêta-bloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration

ophtalmique est inférieure par rapport à une administration systémique. Les effets indésirables attendus incluent les effets observés avec la classe des bêta-bloquants ophtalmiques.

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

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1000 à <1/100), rare (≥1/10000 à <1/1000) et très rare (<1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables observées au cours d'essais portant sur XALACOM

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

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

Pour le latanoprost :

Tableau 2 répertoriant les effets indésirables : latanoprost

Classe de systèmes d'organes	**Effets indésirables**
Infections et infestations	Kératite herpétique
Affections du système nerveux	Etourdissement
Affections oculaires	Modifications des cils et du duvet palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils) ; kératite ponctuée, œdème périorbitaire, iritis ; uvéite ; œdème maculaire, y compris un œdème cystoïde maculaire ; sécheresse oculaire ; kératite ; œdème cornéen ; ulcération cornéenne ; trichiasis ; kyste irien ; photophobie ; modifications périorbitaires et palpébrales suite au

Tableau 2 répertoriant les effets indésirables : latanoprost

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
	creusement du sillon de la paupière ; œdème palpébral ; réaction cutanée localisée au niveau des paupières ; pseudo-pemphigoïde de la conjonctive oculaire[+] ; coloration plus foncée de la peau palpébrale
Affections cardiaques	Angor ; angor instable ; palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme ; aggravation de l'asthme ; dyspnée
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie ; arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs thoraciques
[+] Potentiellement imputable au conservateur, chlorure de benzalkonium	

Pour le timolol :

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

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

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

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections vasculaires	Refroidissement des extrémités, hypotension, phénomène de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme (principalement chez les patients présentant une pathologie bronchospastique pré-existante), toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, bouche sèche, dysgueusie, dyspepsie, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutané, rash psoriasiforme, exacerbation du psoriasis, alopécie
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Trouble sexuel, baisse de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, fatigue

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

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 Centre National de Pharmacovigilance ou Sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

4.9. Surdosage

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

Symptômes

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

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

Traitement

Si des symptômes de surdosage se produisent, le traitement doit être symptomatique et d'appoint.

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

Des études ont montré que le timolol ne se dialyse pas facilement. Lavage gastrique si nécessaire.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Bêta-bloquant ophtalmique – timolol, en association, code ATC : S01ED51

Mécanisme d'action

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

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

Le timolol est un agent bloquant les récepteurs adrénergiques bêta-1 et bêta-2 (non-sélectif), n'ayant ni effet sympathomimétique intrinsèque significatif, ni effet dépresseur cardiaque direct, ni effet de stabilisant de membrane. Le timolol abaisse la pression intraoculaire en diminuant la formation de l'humeur aqueuse dans l'épithélium ciliaire. Le mécanisme d'action précis n'est pas clairement établi mais l'inhibition de l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique engendrée par la stimulation bêta-adrénergique endogène est probable. Il n'a pas été prouvé que le timolol affecte de façon significative la perméabilité de la barrière hémato-aqueuse aux protéines plasmatiques. Chez le lapin, le timolol est resté sans effet sur le flux sanguin oculaire local après un traitement chronique.

Effets pharmacodynamiques

Efficacité et sécurité cliniques

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

Dans deux études cliniques contrôlées, en double insu et d'une durée de six mois, l'effet de XALACOM sur la pression intraoculaire a été comparé à celui d'une monothérapie de latanoprost et de timolol, chez les patients ayant une pression intraoculaire d'au moins 25 mm Hg. Après une période de 2 à 4 semaines de traitement par timolol (entraînant une diminution moyenne de la pression intraoculaire de 5 mm Hg par rapport à l'inclusion), des baisses supplémentaires de la

pression intraoculaire moyenne diurne de 3,1; 2,0 et 0,6 mm Hg, ont été respectivement observées après 6 mois de traitement par XALACOM, latanoprost et timolol (deux fois par jour). L'effet s'est maintenu pendant la phase ouverte d'extension à 6 mois de ces études.

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

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Latanoprost

Absorption

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

Distribution

Les études cliniques chez l'homme montrent que la concentration maximale dans l'humeur aqueuse, approximativement de 15-30 ng/ml, est atteinte environ 2 heures après une administration locale de latanoprost seul. Après une administration locale chez le singe, le latanoprost est distribué principalement dans le segment antérieur, la conjonctive et les paupières.

L'acide de latanoprost a une clairance plasmatique de 0,40 l/h/kg et un faible volume de distribution de 0,16 l/kg, résultant en une demi-vie plasmatique courte de 17 minutes.

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

Biotransformation et élimination

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

Timolol

Absorption et distribution

La concentration maximale de timolol dans l'humeur aqueuse est atteinte environ 1 heure après une administration locale du collyre. Une partie de la dose est absorbée par voie systémique et la concentration plasmatique maximale de 1 ng/ml est atteinte 10-20 minutes après administration locale quotidienne d'une goutte dans chaque œil (300 microgrammes/jour).

Biotransformation

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

Élimination

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

XALACOM

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium.

Chlorure de benzalkonium.

Phosphate monosodique monohydraté (E339i).

Phosphate disodique (E339ii).

Solution d'acide chlorhydrique (pour ajuster à pH 6,0).

Solution d'hydroxyde de sodium (pour ajuster à pH 6,0).

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

Avant la première ouverture : 2 ans.

Après ouverture du flacon : 4 semaines.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

Utiliser dans un délai de 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

2,5 ml en flacon compte-gouttes de 5 ml en polyéthylène avec bouchon à vis et bouchon de sécurité en polyéthylène. Boîte de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le bouchon de sécurité doit être retiré avant utilisation.

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

PFIZER PFE FRANCE
23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS
FRANCE

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

XALACOM 50mcg B/1fl/2.5ml: 26323031

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

XALACOM B/1 flacon

Date de première autorisation : 09 août 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02 novembre 2020.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A