

### **1.3.1 RPC:**

#### **1. Nom du médicament**

LAAtmo Collyre

#### **2. Composition qualitative et quantitative**

Chaque ml contient :

Latanoprost.....50mcg

Timalol sous forme de maléate... 5mg

#### **3. Forme pharmaceutique**

Gouttes pour les yeux,

#### **4. Caractéristiques cliniques**

##### **4.1 Indications thérapeutiques**

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert et d'hypertension oculaire qui ne répondent pas suffisamment aux bêta-bloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines.

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

Posologie pour les adultes (y compris les personnes âgées) :

Le traitement recommandé est un collyre dans l'œil ou les yeux affectés une fois par jour.

Si une dose est oubliée, le traitement doit se poursuivre avec la dose suivante comme prévu. La dose ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux affectés.

Mode d'administration :

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

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

Lors de l'utilisation de l'occlusion nasolacrymale ou de la fermeture des paupières pendant 2 minutes, l'absorption systémique est réduite. Cela peut entraîner une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale.

Population pédiatrique :

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

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

Latanoprost/timolol est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Maladie réactive des voies respiratoires, y compris asthme bronchique ou antécédents d'asthme bronchique, maladie pulmonaire obstructive chronique sévère.
- Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré non contrôlé par stimulateur cardiaque, insuffisance cardiaque manifeste, 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 agents ophtalmiques appliqués localement, le latanoprost/timolol est absorbé par voie systémique. En raison du composant bêta-adrénergique timolol, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires et pulmonaires que ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques peuvent survenir. L'incidence des effets indésirables systémiques après administration ophtalmique topique est plus faible que pour l'administration systémique.

Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

##### Troubles cardiaques

Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par ex. maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et le traitement de l'hypotension avec des bêta-bloquants doit être évalué de manière critique et le traitement avec d'autres substances actives doit être envisagé. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés afin de détecter tout signe d'aggravation de ces maladies et d'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, rarement, des décès associés à une insuffisance cardiaque ont été signalés après l'administration de timolol.

##### Troubles vasculaires

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

##### Troubles respiratoires

Des réactions respiratoires, y compris des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques. Latanoprost/Timolol doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère/modérée et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel.

### Hypoglycémie/diabète

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez les patients atteints de diabète labile, car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë. Les bêtabloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie.

### Maladies cornéennes

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent provoquer une sécheresse des yeux. Les patients atteints de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

### Autres agents bêta-bloquants

L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus du bêta-bloquant systémique peuvent être potentialisés lorsque le latanoprost/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 bêtabloquants topiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Réactions anaphylactiques

Lors de la prise de bêta-bloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou des antécédents de réaction anaphylactique sévère à divers allergènes peuvent être plus réactifs aux provocations répétées avec ces allergènes et ne pas répondre à la dose habituelle d'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.

### Décollement choroidien

Un décollement de la choroïde a été rapporté lors de l'administration d'un traitement supprimeur aqueux (par exemple, timolol, acétazolamide) après des procédures de filtration.

### Anesthésie chirurgicale

Les préparations ophtalmologiques bêta-bloquantes peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques, par exemple l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit du timolol.

### Thérapie concomitante

Le timolol peut interagir avec d'autres médicaments, voir 4.5 (Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

### Autres analogues des prostaglandines

L'utilisation concomitante d'au moins deux 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 modifier progressivement la couleur des yeux en augmentant la quantité de pigment brun dans l'iris. Semblable à l'expérience avec les

collyres au latanoprost, une pigmentation accrue de l'iris a été observée chez 16 à 20 % de tous les patients traités par latanoprost/timolol pendant une période allant jusqu'à un an (d'après des photographies). Cet effet a été observé principalement chez les patients présentant des iris de couleurs mixtes, c'est-à-dire vert-brun, jaune-brun ou bleu/gris-brun, et est dû à une augmentation de la teneur en mélanine des mélanocytes du stroma de l'iris. Typiquement, la pigmentation brune autour de la pupille s'étend de manière concentrique vers la périphérie des yeux affectés, mais l'iris entier ou des parties de celui-ci peuvent devenir plus brunâtres. Chez les patients aux yeux bleus, gris, verts ou bruns homogènes, le changement n'a été que rarement observé au cours des deux années de traitement dans les essais cliniques avec le latanoprost.

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

Aucune augmentation supplémentaire de la pigmentation brune de l'iris n'a été observée après l'arrêt du traitement, mais le changement de couleur qui en résulte peut être permanent.

Ni les naevi ni les taches de rousseur de l'iris n'ont été affectés par le traitement. L'accumulation de pigment dans le réseau trabéculaire ou ailleurs dans la chambre antérieure n'a pas été observée mais les patients doivent être examinés régulièrement et, selon la situation clinique, le traitement peut être arrêté si une augmentation de la pigmentation de l'iris s'ensuit.

Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés de la possibilité d'un changement de couleur des yeux. Un traitement unilatéral peut entraîner une hétérochromie permanente.

#### Changements des paupières et des cils

Un assombrissement de la peau des paupières, qui peut être réversible, a été rapporté en association avec l'utilisation du latanoprost.

Le latanoprost peut modifier progressivement les cils et le duvet de l'œil traité ; ces changements comprennent une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils ou de poils, et une croissance mal dirigée des cils. Les changements de cils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

#### Glaucome

Il n'y a pas d'expérience documentée avec le latanoprost dans le glaucome inflammatoire, néovasculaire ou chronique à angle fermé, 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 pas d'expérience documentée dans les crises aiguës de glaucome à angle fermé. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser le latanoprost/timolol avec prudence dans ces conditions jusqu'à ce que plus d'expérience soit obtenue.

### Kératite hépatique

Le latanoprost doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique et doit être évité en cas de kératite herpétique active et chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique récurrente spécifiquement associée aux analogues des prostaglandines.

### dème maculaire

Des œdèmes maculaires, y compris des œdèmes maculaires cystoïdes, ont été rapportés au cours du traitement par le latanoprost. Ces rapports sont principalement survenus chez des patients aphaques, chez des patients pseudophaques avec une rupture de la capsule postérieure du cristallin, ou chez des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. Le latanoprost/timolol doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

### Conservateur

Latanoprost/Timolol contient du chlorure de benzalkonium, qui est couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques. Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium provoque une kératopathie ponctuée et/ou une kératopathie ulcéreuse toxique, peut provoquer une irritation des yeux et est connu pour décolorer les lentilles de contact souples. Une surveillance étroite est requise en cas d'utilisation fréquente ou prolongée de Latanoprost/Timolol chez les patients atteints de sécheresse oculaire ou dans des conditions où la cornée est compromise.

### Utilisation de lentilles de contact

Les lentilles de contact peuvent absorber le chlorure de benzalkonium et celles-ci doivent être retirées avant d'appliquer le collyre mais peuvent être réinsérées après 15 minutes (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 réalisée avec Latanoprost/Timolol.

Des élévations paradoxales de la pression intraoculaire ont été rapportées suite à l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues des prostaglandines. Par conséquent, l'utilisation de deux ou plusieurs prostaglandines, analogues de prostaglandines ou dérivés de prostaglandines n'est pas recommandée. Il existe un potentiel d'effets additifs entraînant une hypotension et/ou une bradycardie marquée lors de l'administration concomitante d'une solution ophtalmique de bêta-bloquants avec des inhibiteurs calciques oraux, des bêta-bloquants, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des glycosides digitaliques, des parasymphomimétiques, la guanéthidine.

Un bêtablocage systémique potentialisé (par ex. diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapporté lors d'un traitement combiné avec des inhibiteurs du CYP2D6 (par ex. quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus du bêta-bloquant systémique peuvent être potentialisés lorsque le latanoprost/timolol est administré à des patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie orale, et l'utilisation de deux ou plusieurs bêta-bloquants topiques n'est pas conseillé.

Une mydriase résultant de l'utilisation concomitante de bêta-bloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) a été occasionnellement signalée.

La réaction hypertensive au sevrage brutal de la clonidine peut être potentialisée lors de la prise de bêta-bloquants.

Les bêtabloquants 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 :

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation du latanoprost chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

##### Timolol :

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation du 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 rubrique 4.2.

Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effets malformatifs mais montrent un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêtabloquants sont administrés par voie orale. De plus, des signes et symptômes de bêta-bloquant (par exemple bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque des bêta-bloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si Latanoprost/Timolol est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé pendant les premiers jours de vie.

Par conséquent, Latanoprost/Timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 5.3).

Allaitement maternel Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, à des doses thérapeutiques de timolol en collyre, il est peu probable que des quantités suffisantes soient présentes dans le lait maternel pour produire des symptômes cliniques de bêta-blocage chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

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

Latanoprost/Timolol ne doit donc pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

#### *La fertilité*

Ni le latanoprost ni le timolol n'ont eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle dans les études animales

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

L'instillation de gouttes ophtalmiques peut provoquer un trouble transitoire de la vision. Jusqu'à ce que cela soit résolu, les patients ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser de machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Pour le latanoprost, la majorité des événements indésirables concernent le système oculaire. Dans les données de la phase d'extension des essais pivots sur le latanoprost/timolol, 16 à 20 % des patients ont développé une pigmentation de l'iris accrue, qui peut être permanente. Dans une étude de tolérance ouverte de 5 ans sur le latanoprost, 33 % des patients ont développé une pigmentation de l'iris (voir rubrique 4.4). D'autres effets indésirables oculaires sont généralement transitoires et surviennent lors de l'administration de la dose. Pour le timolol, les événements indésirables les plus graves sont de nature systémique, notamment bradycardie, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bronchospasme et réactions allergiques.

Comme d'autres médicaments ophtalmiques appliqués localement, le timolol est absorbé dans la circulation systémique. Cela peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les agents bêtabloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après administration ophtalmique topique est plus faible que pour l'administration systémique. Les effets indésirables répertoriés incluent les effets observés dans la classe des bêta-bloquants ophtalmiques.

Les événements indésirables liés au traitement observés dans les essais cliniques avec le latanoprost et le timolol sont énumérés ci-dessous.

Les événements indésirables sont classés par fréquence comme suit :

très commun	( $\geq 1/10$ )
commun	( $\geq 1/100$ à $<1/10$ )
rare	( $\geq 1/1000$ à $<1/100$ )
rare	( $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$ )
très rare	( $<1/10\ 000$ )
pas connu	(la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)

#### *Troubles du système nerveux*

Rare: Mal de tête.

#### *Troubles oculaires :*

Très commun: pigmentation de l'iris.

Commun: Irritation des yeux (y compris picotements, brûlures, démangeaisons, sensation de corps étranger), douleur oculaire.

Rare: Hyperémie oculaire, conjonctivite, vision trouble, augmentation du larmoiement, blépharite, troubles cornéens.

*Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :*

Rare: éruption cutanée, prurit.

D'autres événements indésirables spécifiques à l'utilisation des composants individuels du médicament ont été rapportés dans des études cliniques, des notifications spontanées ou dans la littérature disponible.

Pour le latanoprost, il s'agit de :

*Infections et infestations :*

Kératite herpétique

*Troubles du système nerveux :*

Vertiges

*Troubles oculaires :*

Modifications des cils et du duvet de la paupière (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 œdème maculaire cystoïde, sécheresse oculaire, kératite, œdème cornéen et érosions cornéennes, trichiasis , kyste de l'iris, photophobie, modifications périorbitaire et palpébrale entraînant un approfondissement du sillon palpébral, dème des paupières, réaction cutanée localisée sur les paupières, pseudopemphigoïde de la conjonctive oculaire +, assombrissement de la peau palpébrale

*Troubles cardiaques :*

Angine, angine instable, palpitations.

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :*

Asthme, aggravation de l'asthme, dyspnée.

*Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :*

Myalgie, arthralgie.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Douleur thoracique.

+ Peut être potentiellement lié au conservateur chlorure de benzalkonium

Pour le timolol, ce sont :

*Troubles du système immunitaire :*

Réactions allergiques systémiques, y compris œdème de Quincke, urticaire, éruption cutanée localisée et généralisée, prurit et réaction anaphylactique.

*Troubles du métabolisme et de la nutrition :*

Hypoglycémie.

*Troubles psychiatriques:*

Insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire.

*Troubles du système nerveux :*

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

*Troubles oculaires :*

Signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple brûlure, picotement, démangeaisons, larmoiement, rougeur), blépharite, kératite, vision trouble, décollement de la choroïde après une chirurgie de filtration (voir rubrique 4.4), diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire, érosion cornéenne, ptosis, diplopie .

*Troubles de l'oreille et du labyrinthe :*

Acouphène.

*Troubles cardiaques*

Bradycardie, douleur thoracique, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque.

*Troubles vasculaires :*

Hypotension, phénomène de Raynaud, mains et pieds froids.

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux*

Bronchospasme (principalement chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux.

*Problèmes gastro-intestinaux*

Dysgueusie, nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse de la bouche, douleurs abdominales, vomissements.

*Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :*

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

*Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :*

Myalgie

*Troubles de l'appareil reproducteur et du sein :*

Dysfonctionnement sexuel, diminution de la libido.

*Troubles généraux et conditions du site d'administration :*

Asthénie, fatigue.

Des cas de calcification cornéenne ont été rapportés très rarement en association avec l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des cornées significativement endommagées.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable suspecté via le Yellow Card Scheme à l'adresse : [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) ou de rechercher MHRA Yellow Card sur Google Play ou Apple App Store.

### **4.9 Surdosage**

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme concernant le surdosage en latanoprost/timolol. Les symptômes d'un surdosage systémique en timolol sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme et arrêt cardiaque. Si de tels symptômes apparaissent, le traitement doit être symptomatique et de soutien. Des études ont montré que le timolol ne dialyse pas facilement.

En dehors de l'irritation oculaire et de l'hyperémie conjonctivale, aucun autre effet secondaire oculaire ou systémique n'est connu en cas de surdosage de latanoprost.

Si le latanoprost est accidentellement ingéré par voie orale, les informations suivantes peuvent être utiles :

Traitement : Lavage gastrique si nécessaire. Traitement symptomatique.

Le latanoprost est largement métabolisé lors du premier passage hépatique. Une perfusion intraveineuse de 3 microgrammes/kg chez des volontaires sains n'a induit aucun symptôme mais une dose de 5,5 à 10 microgrammes/kg a provoqué des nausées, des douleurs abdominales, des étourdissements, de la fatigue, des bouffées de chaleur et des sueurs. Ces événements étaient d'intensité légère à modérée et ont disparu sans traitement, dans les 4 heures suivant l'arrêt de la perfusion.

## **5. Propriétés pharmacologiques**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : Agents bêtabloquants ophtalmologiques - timolol, associations.

Code ATC : S01ED51

### *Mécanisme d'action*

Latanoprost/Timolol 50 microgrammes/5 mg collyre en solution se compose de deux composants : le latanoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants diminuent la pression intraoculaire (PIO) élevée par différents mécanismes d'action et l'effet combiné entraîne une réduction supplémentaire de la PIO par rapport à l'un ou l'autre des composés administrés seuls.

Le latanoprost, un analogue de la prostaglandine F<sub>2</sub>alpha, est un agoniste sélectif des récepteurs FP des prostanoïdes qui réduit la PIO en augmentant la sortie de l'humeur aqueuse. Le principal mécanisme d'action est l'augmentation du débit uvéoscléral. De plus, une certaine augmentation de la facilité d'écoulement (diminution de la résistance à l'écoulement trabéculaire) a été rapportée chez l'homme. Le latanoprost n'a pas d'effet significatif sur la production d'humeur aqueuse, la barrière hémato-aqueuse ou la circulation sanguine intraoculaire. Le traitement chronique par le latanoprost dans les yeux de singe, qui avaient subi une extraction extracapsulaire du cristallin, n'a pas affecté les vaisseaux sanguins rétiniens, comme déterminé par angiographie à la fluorescéine. Le latanoprost n'a pas induit de fuite de fluorescéine dans le segment postérieur des yeux humains pseudophaques au cours d'un traitement à court terme.

Le timolol est un agent bloquant les récepteurs adrénergiques bêta-1 et bêta-2 (non sélectifs) qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, de dépresseur myocardique direct ou de stabilisation membranaire. Le timolol abaisse la PIO en diminuant la formation d'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. Le timolol ne s'est pas avéré affecter de manière significative la perméabilité de la barrière hémato-aqueuse aux protéines plasmatiques. Chez le lapin, le timolol n'a eu aucun effet sur le débit sanguin oculaire régional après un traitement chronique.

### *Effets pharmacodynamiques*

#### Effets cliniques

Dans les études de recherche de dose, le latanoprost/timolol a produit des diminutions significativement plus importantes de la PIO diurne moyenne par rapport au latanoprost et au timolol administrés une fois par jour en monothérapie. Dans deux études cliniques bien contrôlées et à double insu de six mois, l'effet réducteur de la PIO du latanoprost/timolol a été comparé à celui du latanoprost et du timolol en monothérapie chez des patients présentant une PIO d'au moins 25 mm Hg ou plus. Après une période de pré-inclusion de 2 à 4 semaines avec le timolol (diminution moyenne de la PIO depuis le recrutement de 5 mm Hg), des diminutions

supplémentaires de la PIO diurne moyenne de 3,1, 2,0 et 0,6 mm Hg ont été observées après 6 mois de traitement pour le latanoprost et le timolol ( deux fois par jour), respectivement. L'effet d'abaissement de la PIO du latanoprost/timolol s'est maintenu au cours des prolongations en ouvert de 6 mois de ces études.

Les données existantes suggèrent que l'administration du soir peut être plus efficace pour abaisser la PIO que l'administration du matin. Cependant, lors de l'examen d'une recommandation d'administration le matin ou le soir, une attention suffisante doit être accordée au mode de vie du patient et à son observance probable.

Il convient de garder à l'esprit qu'en cas d'efficacité insuffisante de l'association fixe, les résultats des études indiquent que l'utilisation d'une administration non fixée de timolol bid et de latanoprost une fois par jour pourrait être encore efficace.

Le début d'action du latanoprost/timolol est d'ici une heure et l'effet maximal se produit dans les six à huit heures. Il a été démontré qu'un effet de réduction de la PIO adéquat est présent jusqu'à 24 heures après le dosage après plusieurs traitements.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### *Latanoprost*

Le latanoprost est un promédicament d'ester isopropylique, qui en soi est inactif, mais après hydrolyse par des estérases dans la cornée en acide de latanoprost, devient biologiquement actif. Le promédicament est bien absorbé par la cornée et tout médicament qui pénètre dans l'humeur aqueuse est hydrolysé pendant le passage à travers la cornée. Des études chez l'homme indiquent que la concentration maximale dans l'humeur aqueuse, d'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 est distribué principalement dans le segment antérieur, la conjonctive 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, entraînant une demi-vie plasmatique rapide, 17 minutes. Après 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 %.

Il n'y a pratiquement pas de métabolisme de l'acide du latanoprost dans l'œil. Le métabolisme principal se produit dans le foie. Les principaux métabolites, les métabolites 1,2-dinor et 1,2,3,4-tétrananor, n'exercent aucune ou seulement une faible activité biologique dans les études animales et sont excrétés principalement dans l'urine.

### *Timolol*

La concentration maximale de timolol dans l'humeur aqueuse est atteinte environ 1 heure après l'administration topique de collyre. Une partie de la dose est absorbée par voie systémique et une concentration plasmatique maximale de 1 ng/ml est atteinte 10 à 20 minutes après

l'administration topique d'un collyre dans chaque œil une fois par jour (300 microgrammes/jour). La demi-vie du timolol dans le plasma est d'environ 6 heures. Le timolol est largement métabolisé dans le foie. Les métabolites sont excrétés dans l'urine avec du timolol inchangé.

### *Latanoprost/Timolol*

Aucune interaction pharmacocinétique entre le latanoprost et le timolol n'a été observée bien qu'il y ait eu une augmentation d'environ 2 fois la concentration de l'acide du latanoprost dans l'humeur aqueuse 1 à 4 heures après l'administration de latanoprost/timolol par rapport à la monothérapie.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Le profil de sécurité oculaire et systémique des composants individuels est bien établi. Aucun effet indésirable oculaire ou systémique n'a été observé chez les lapins traités par voie topique avec l'association fixe ou avec des solutions ophtalmiques de latanoprost et de timolol administrées de manière concomitante. Les études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de cancérogénicité avec chacun des composants n'ont révélé aucun danger particulier pour l'homme. Le latanoprost n'a pas affecté la cicatrisation des plaies cornéennes dans l'œil du lapin, alors que le timolol a inhibé le processus chez le lapin et l'œil du singe lorsqu'il est administré plus d'une fois par jour.

Pour le latanoprost, aucun effet sur la fertilité mâle et femelle chez le rat 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 allant jusqu'à 250 microgrammes/kg/jour. Cependant, le latanoprost a provoqué une toxicité embryofœtale, caractérisée par une incidence accrue de résorption tardive et d'avortement et par une réduction du poids fœtal, chez le lapin à des doses intraveineuses de 5 microgrammes/kg/jour (environ 100 fois la dose clinique) et plus. Le timolol n'a montré aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles chez le rat ni de potentiel tératogène chez la souris, le rat et le lapin.

## **6. Détails pharmaceutiques**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium

Chlorure de benzalkonium

Phosphate monosodique dihydraté

Hydrogénophosphate disodique dodécahydraté

Eau purifiée

Hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH

Acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH

### **6.2 Incompatibilités**

*In vitro* études ont montré que la précipitation se produit lorsque des collyres contenant du thiomersal sont mélangés avec du latanoprost/timolol. Si de tels médicaments sont utilisés en même temps que Latanoprost/Timolol, le collyre doit être administré à un intervalle d'au moins cinq minutes.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

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

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

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

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

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

bouteille en plastique de 2.5ml

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations**

Aucune exigence particulière.

## **7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Shaigan Pharmaceuticals Pvt Ltd

14 km Adyala Road Rawalpindi-Pakistan