

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **Mylan-Latanoprost/Timolol**
(solution ophtalmique de latanoprost et de timolol)
50 µg/mL de latanoprost et 5 mg/mL de timolol sous forme de maléate de timolol
Stérile

Traitement de l'hypertension oculaire
Analogue de la prostaglandine F_{2α} et inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : le 09 octobre 2015

N^o de contrôle de la présentation: 186648

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
ÉTUDES CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE.....	21
RÉFÉRENCES.....	26
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	28

Pr **Mylan-Latanoprost/Timolol**

(solution ophtalmique de latanoprost et de maléate de timolol)
50 µg/mL de latanoprost et 5 mg/mL de timolol sous forme de maléate de timolol

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Association fixe de latanoprost à 50 µg/mL et de timolol à 5 mg/mL sous forme de maléate de timolol	Chlorure de benzalkonium (agent de conservation), phosphate acide disodique anhydre, acide chlorhydrique, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, hydroxyde de sodium, et eau pour injection.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Mylan-Latanoprost/Timolol est indiqué pour réduire la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire qui ne répondent pas aux inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques, aux prostaglandines ou à d'autres hypotenseurs ophtalmiques de façon satisfaisante ET chez qui l'emploi de Mylan-Latanoprost/Timolol (l'association médicamenteuse) est indiqué.

Mylan-Latanoprost/Timolol ne doit pas être utilisé en première intention.

Pour obtenir les résultats détaillés des essais cliniques sur la solution ophtalmique de latanoprost et maléate de timolol, se reporter à la rubrique **ESSAIS CLINIQUES**. Voir également la rubrique **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**.

CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Latanoprost/Timolol est contre-indiqué en présence des troubles suivants :

- affection respiratoire réactionnelle, y compris l'asthme, des antécédents d'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) grave;
- bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré non maîtrisé par un stimulateur cardiaque, insuffisance cardiaque manifeste ou choc cardiogénique;
- hypersensibilité avérée au latanoprost, au timolol, au chlorure de benzalkonium ou à tout autre ingrédient contenu dans le médicament. Voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On a signalé des cas de kératite bactérienne associée à l'utilisation de flacons multidoses de produits ophtalmiques topiques. Ces flacons avaient été contaminés par inadvertance par des patients qui, dans la plupart des cas, présentaient une affection concurrente de la cornée ou une rupture de la surface épithéliale de l'œil (*voir RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR*).

On a peu d'expérience, sinon aucune, de l'emploi du latanoprost dans le traitement du glaucome néovasculaire ou inflammatoire congénital ou à angle fermé chronique, du glaucome à angle ouvert chez les patients pseudophiques ou du glaucome pigmentaire.

Traitements concomitants : Mylan-Latanoprost/Timolol (latanoprost et maléate de timolol) peut interagir avec d'autres médicaments (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). Ses effets sur la PIO ou les effets connus des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques pour usage général peuvent s'intensifier exagérément lorsque Mylan-Latanoprost/Timolol est administré aux patients qui prennent déjà un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques par voie orale. L'utilisation de deux inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques à action locale n'est pas recommandée. On a signalé des élévations paradoxales de la PIO après l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues des prostaglandines. En conséquence, il est déconseillé d'employer simultanément deux agents ou plus de la classe des prostaglandines, des analogues des prostaglandines ou des dérivés des prostaglandines.

Effets généraux : Comme tous les agents ophtalmiques pour usage topique, Mylan-Latanoprost/Timolol atteint la circulation générale. Étant donné la présence de timolol – en tant que composant bêta-adrénergique –, des effets indésirables d'ordre cardiovasculaire, pulmonaire ou autre, semblables à ceux qui sont associés aux inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques à action générale, peuvent survenir, dont l'aggravation de l'angor de Prinzmetal, l'aggravation des troubles de la circulation périphérique ou centrale, la bradycardie et l'hypotension.

Les effets indésirables généraux sont moins fréquents après l'administration topique dans l'œil qu'après l'administration par voie générale. On peut réduire l'absorption générale du médicament en pratiquant une occlusion lacrymonasale ou en fermant les paupières pendant 2 minutes (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Système cardiovasculaire

Réactions cardiaques : On a signalé des cas de décès dus à une insuffisance cardiaque. Il faut maîtriser convenablement l'insuffisance cardiaque avant de commencer le traitement. On doit surveiller tout signe d'insuffisance cardiaque ainsi que la fréquence du pouls chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque grave. Il faut cesser d'utiliser Mylan-Latanoprost/Timolol au moindre signe d'insuffisance cardiaque. Compte tenu de leur effet négatif sur le temps de conduction, les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques doivent être administrés avec prudence aux patients qui présentent un bloc cardiaque de premier degré.

Troubles vasculaires : Il convient d'utiliser le produit avec prudence chez les patients présentant un trouble ou une perturbation marquée de la circulation périphérique (comme les formes graves du phénomène de Raynaud ou du syndrome de Raynaud).

Système endocrinien et métabolisme

Diabète : Les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques doivent être administrés avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou diabétiques (particulièrement en cas de diabète instable) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. En effet, ils peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie aiguë.

Thyrotoxicose : Le traitement par des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques peut masquer certains symptômes d'hyperthyroïdie. Son arrêt brusque peut aggraver les symptômes de cette affection.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Mylan-Latanoprost/Timolol n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique; il faut donc administrer ce produit avec prudence à ce type de patients.

Système nerveux

Faiblesse musculaire : Dans de rares cas, le traitement par des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques a exacerbé la faiblesse musculaire de patients atteints de myasthénie grave ou présentant des symptômes de myasthénie (ex. : diplopie, ptosis, faiblesse généralisée).

Fonction visuelle

On a observé que le latanoprost rend les cils plus foncés, plus épais et plus longs qu'ils ne le sont normalement (*voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES*).

Parmi les cas signalés spontanément, un nombre restreint de personnes utilisant la solution ophtalmique de latanoprost ont constaté que leurs paupières s'étaient assombries (*voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES*).

À cause de la présence de latanoprost (analogue d'une prostaglandine) dans le produit, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Mylan-Latanoprost/Timolol aux patients présentant des antécédents de kératite herpétique. On doit éviter son emploi chez les patients qui sont atteints de kératite herpétique et chez ceux qui ont des antécédents de kératite herpétique récurrente spécifiquement associée à l'administration d'analogues des prostaglandines.

Ce produit contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation, qui peut être absorbé par les verres de contact souples. Les verres de contact doivent être retirés avant l'administration de Mylan-Latanoprost/Timolol et peuvent être remis 15 minutes après l'instillation des gouttes oculaires.

Les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques ophtalmiques peuvent entraîner de la sécheresse oculaire. Il faut donc les utiliser avec prudence en présence d'affection cornéenne.

On a signalé des cas d'œdème maculaire, incluant l'œdème maculaire cystoïde, pendant l'emploi de la solution ophtalmique de latanoprost, principalement en présence d'aphakie, de pseudophakie jumelée à une déchirure de la capsule postérieure du cristallin ou de facteurs de risque connus d'œdème maculaire. Il faut employer Mylan-Latanoprost/Timolol avec prudence dans ces cas.

On a rapporté des cas de décollement choroïdien consécutif à des interventions de filtration pendant l'administration d'hypotenseurs ophtalmiques.

Altération des tissus pigmentés : Le latanoprost, la composante prostaglandine contenue dans Mylan-Latanoprost/Timolol, peut entraîner une modification progressive de la couleur de l'œil en augmentant la quantité de pigment brun dans l'iris. Le changement de couleur est dû à la présence d'une plus grande quantité de mélanine dans les mélanocytes du stroma de l'iris plutôt qu'à une augmentation du nombre de mélanocytes. Dans les cas typiques, le pigment brun s'étend de manière concentrique du centre vers la périphérie de l'iris, mais l'iris entier ou des parties de celui-ci peuvent devenir plus bruns. La modification de la couleur de l'iris se produit lentement et peut ne devenir manifeste qu'au bout de plusieurs mois, voire de plusieurs années. On ignore actuellement les effets à long terme sur les mélanocytes et les conséquences d'éventuelles lésions des mélanocytes et/ou de l'accumulation possible de granules pigmentaires dans d'autres zones de l'œil. Il faut examiner régulièrement les patients et, suivant leur état clinique, interrompre le traitement si la pigmentation de l'iris s'accroît.

Cet effet est observé en particulier chez les patients ayant des yeux de couleur mixte (c.-à-d., bleu ou gris et brun, vert et brun, ou jaune et brun). Chez les patients aux yeux bleus, gris, verts ou bruns homogènes, on a observé de rares cas de changement de couleur au cours d'essais cliniques d'une durée de 2 ans. La modification de la couleur de l'iris se produit lentement et peut ne devenir manifeste qu'au bout de plusieurs mois, voire de plusieurs années. Il faut avertir les patients de la possibilité que l'iris change de couleur. Les patients dont on ne prévoit traiter qu'un œil doivent être avertis de la possibilité que l'œil traité devienne plus brun et, par conséquent, d'une hétérochromie permanente entre les deux yeux. L'accentuation de la pigmentation est permanente.

L'absence de mélanine des mélanocytes iridiens décelable dans le trabéculum pendant les essais cliniques appuie l'absence d'hyperpigmentation du trabéculum imputable au traitement par le latanoprost. De plus, on n'a observé aucune différence quant au taux de mélanine dans l'épithélium pigmentaire iridien entre les yeux traités par le latanoprost, dont l'iris était plus pigmenté, et les yeux non traités, lors de l'évaluation morphologique quantitative des échantillons iridiens réalisée après le changement de couleur. Du point de vue histopathologique, l'accentuation de la pigmentation iridienne se limitait à une légère augmentation de la taille des granules de mélanine dans le stroma de l'iris.

Glaucome à angle fermé : Mylan-Latanoprost/Timolol ne doit pas être employé seul pour le traitement du glaucome aigu à angle fermé. En présence de glaucome à angle fermé, on doit d'abord chercher à rouvrir l'angle. Il faut pour ce faire contracter la pupille. Or, le latanoprost et le maléate de timolol n'ont que peu, voire pas, d'effet sur la pupille.

Considérations périopératoires

Il convient d'envisager le retrait graduel des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques avant une intervention chirurgicale majeure, car ces derniers gênent la faculté du cœur de répondre à la stimulation réflexe transmise par voie adrénergique, d'où une augmentation possible des risques associés à l'anesthésie générale. On a parfois noté une hypotension prolongée marquée durant l'anesthésie, de même qu'une difficulté à rétablir et à conserver les contractions cardiaques. Durant une intervention chirurgicale, les effets des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent être inversés par des doses suffisantes d'agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques.

Anesthésie : Les préparations ophtalmiques renfermant un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent bloquer les effets généraux des agonistes bêta-adrénergiques, p. ex., l'adrénaline. Lorsqu'un patient reçoit du timolol, l'anesthésiste doit en être informé.

Fonction rénale

La solution ophtalmique de latanoprost et maléate de timolol n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance rénale; il faut donc administrer ce produit avec prudence à ce type de patients.

Fonction respiratoire

Réactions respiratoires : Des réactions graves touchant les voies respiratoires ont été rapportées après l'administration d'inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques, incluant la mort de patients asthmatiques imputée à un bronchospasme et, quoique rarement, la mort due à l'insuffisance cardiaque.

Troubles respiratoires : Vu la présence d'un agent à action bêta-adrénergique dans le produit (le maléate de timolol), il faut utiliser Mylan-Latanoprost/Timolol avec prudence dans les cas de maladie pulmonaire obstructive chronique légère ou modérée, et seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques éventuels.

Sensibilité/résistance

Réactions anaphylactiques : Les patients qui prennent des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques et qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à divers allergènes peuvent être plus sensibles à l'exposition répétée, qu'il s'agisse d'allergènes présents dans l'environnement ou dans des produits utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Ces patients peuvent être réfractaires à l'administration des doses d'adrénaline utilisées habituellement pour traiter les réactions anaphylactiques.

Fonction sexuelle et reproduction

Fertilité : Dans les études menées sur les animaux, le latanoprost n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles ni des femelles. Durant les études de reproduction et de fertilité menées chez le rat, l'administration de maléate de timolol à des doses pouvant produire jusqu'à 21 000 fois l'exposition générale obtenue avec la dose ophtalmique recommandée chez l'humain n'a pas affecté la fertilité des mâles ni des femelles.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude de toxicité pour la reproduction n'a porté sur la solution ophtalmique de latanoprost et maléate de timolol. On a étudié le développement embryofœtal de petits de rates et de lapines exposées au latanoprost. Le latanoprost et/ou ses métabolites traversent le placenta de la rate. Chez la lapine, l'administration intraveineuse (i.v.) de 5 µg/kg/jour de latanoprost a causé des manifestations de toxicité embryofœtale caractérisées par une augmentation des fréquences de résorption tardive et de diminution du poids fœtal, tandis que celle de doses ≥ 50 µg/kg/jour a entraîné la résorption de toute la portée. On n'a noté aucun effet embryotoxique ou fœtotoxique chez les lapines qui avaient reçu 1 µg/kg/jour de latanoprost par voie i.v. et les rates qui avaient reçu des doses atteignant 250 µg/kg/jour par voie i.v.

Le maléate de timolol ne s'est pas révélé tératogène chez la souris, la rate et la lapine. Durant les études sur le développement embryofœtal comportant l'administration de maléate de timolol à des souris et à des lapines, l'administration de doses orales atteignant 50 µg/kg/jour n'a entraîné aucun signe de toxicité embryofœtale. À des doses plus élevées, on a noté une augmentation de la résorption et des anomalies fœtales (14 côtes et hypoplasie des sternèbres) chez la souris (1000 µg/kg/jour) et une augmentation de la résorption chez la lapine (≥ 90 µg/kg/jour). Chez la rate, l'administration d'au moins 50 µg/kg/jour a causé chez les ratons un retard de l'ossification

et celle de 500 µg/kg/jour, une baisse du nombre de plateaux vertébraux et d'arcs neuraux dans la queue ainsi qu'une augmentation de la fréquence d'hypoplasie sternébrale.

Pour obtenir des renseignements additionnels, se reporter à la rubrique **TOXICOLOGIE**.

Mylan-Latanoprost/Timolol ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus pourrait être exposé.

Femmes qui allaitent : On ne dispose que de peu de données provenant d'essais sur les animaux et d'aucune donnée clinique sur le comportement pharmacocinétique du latanoprost pendant l'allaitement. Le latanoprost et ses métabolites sont susceptibles de passer dans le lait maternel. On a décelé du maléate de timolol dans le lait humain après l'administration par voie orale ou oculaire du médicament. Étant donné le risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson exposé à la solution ophtalmique de latanoprost et maléate de timolol, Mylan-Latanoprost/Timolol doit être utilisé avec prudence chez les femmes qui allaitent.

Enfants : L'administration de Mylan-Latanoprost/Timolol n'est pas recommandée chez l'enfant. L'innocuité et l'efficacité de Mylan-Latanoprost/Timolol chez l'enfant n'ont pas été établies.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Le collyre de latanoprost et maléate de timolol a été généralement bien toléré. On n'a observé aucun effet indésirable spécifique de la solution ophtalmique de latanoprost et de timolol lors des essais cliniques. Les effets indésirables se sont limités à ceux qui ont été rapportés précédemment après l'emploi de latanoprost et/ou de maléate de timolol.

L'innocuité de la solution ophtalmique de latanoprost et maléate de timolol a été évaluée chez 394 patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire dans le cadre de trois études cliniques de longue durée. Les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement par la solution ophtalmique de latanoprost et de timolol chez 2 % des sujets.

Les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des participants aux trois études comparatives (004, 005 et 053) à double insu et avec répartition aléatoire sont présentés aux tableaux 1 et 2.

Tableau 1

Effets indésirables oculaires survenus chez au moins 1 % des patients*, dans tous les groupes de traitement, selon le terme normalisé†

Appareil ou système/terme normalisé	Nombre (%) de patients par groupe de traitement		
	Latanoprost et maléate de timolol N = 394	Latanoprost N = 414	Timolol N = 415
Appareil oculaire			
Blépharite	10 (2,5)	10 (2,4)	7 (1,7)
Cataracte	11 (2,8)	18 (4,3)	10 (2,4)
Trouble de la conjonctive	4 (1,0)	3 (0,7)	4 (1,0)
Conjonctivite	12 (3,0)	11 (2,7)	13 (3,1)
Trouble cornéen	12 (3,0)	11 (2,7)	14 (3,4)
Ulcération de la cornée	1 (0,3)*	1 (0,2)*	-
Œdème maculaire cystoïde	1 (0,3)**	1 (0,2)*	-
Épiphora	3 (0,8)	5 (1,2)	7 (1,7)
Vice de réfraction	7 (1,8)	13 (3,1)	12 (2,9)
Hyperémie de l'œil	29 (7,4)	40 (9,7)	12 (2,9)
Douleur oculaire	9 (2,3)	6 (1,4)	8 (1,9)
Augmentation de la pression intraoculaire	1 (0,3)	5 (1,2)	7 (1,7)
Accentuation de la pigmentation de l'iris	6 (1,5)	13 (3,1)	4 (1,0)
Iritis	-	1 (0,2)*	2 (0,5)*
Irritation oculaire	49 (12,4)	54 (13,0)	29 (7,0)
Kératite	4 (1,0)	3 (0,7)	1 (0,2)
Œdème palpébral	2 (0,5)	4 (1,0)	2 (0,5)
Photophobie	6 (1,5)	1 (0,2)	3 (0,7)
Trouble rétinien	1 (0,3)	3 (0,7)	6 (1,4)
Uvéite	1 (0,3)*	-	-
Anomalie de la vue	26 (6,6)	29 (7,0)	22 (5,3)
Peau et annexes			
Hypertrichose‡	9 (2,3)	6 (1,4)	2 (0,5)
Anomalie pigmentaire	1 (0,3)*	-	-
Séborrhée	2 (0,5)	4 (1,0)	-
Coloration anormale de la peau	1 (0,3)*	-	-
Trouble cutané	8 (2,0)	4 (1,0)	-
Systèmes nerveux central et périphérique			
Atrophie optique	2 (0,5)	3 (0,7)	6 (1,4)
Anomalie du champ visuel	18 (4,6)	19 (4,6)	18 (4,3)

* Malgré le nombre peu fréquent de cas signalés, certains effets indésirables sont inclus dans la liste en raison de la survenue possible d'une affection menaçant l'acuité visuelle.

** Chaque patient n'est compté qu'une fois par terme normalisé.

† Les études 004 et 005 comportaient une période à double insu de 6 mois et l'étude 053, une période à double insu de 12 mois.

‡ Incluant l'assombrissement, l'épaississement et l'allongement des cils

Tableau 2

Effets indésirables généraux survenus chez au moins 1 % des patients*, dans tous les groupes de traitement, selon la structure organique et le terme normalisé†

Appareil ou système/terme normalisé	Nombre (%) de patients par groupe de traitement		
	Latanoprost et maléate de timolol N = 394	Latanoprost N = 414	Timolol N = 415
Appareil respiratoire			
Bronchite	3 (0,8)	4 (1,0)	1 (0,2)
Toux	1 (0,3)*	-	2 (0,5)*
Dyspnée	2 (0,5)*	2 (0,5)*	2 (0,5)*
Pneumonie	1 (0,3)	3 (0,7)	4 (1,0)
Sinusite	6 (1,5)	11 (2,7)	3 (0,7)
Infection des voies respiratoires supérieures	24 (6,1)	18 (4,3)	22 (5,3)
Organisme entier			
Dorsalgie	4 (1,0)	6 (1,4)	4 (1,0)
Douleurs thoraciques	4 (1,0)	1 (0,2)	2 (0,5)
Symptômes pseudogrippaux	10 (2,5)	4 (1,0)	3 (0,7)
Appareil cardiovasculaire			
Hypertension	15 (3,8)	6 (1,4)	10 (2,4)
Aggravation de l'hypertension	2 (0,5)*	1 (0,2)*	1 (0,2)*
Métabolisme et nutrition			
Diabète	5 (1,3)	2 (0,5)	1 (0,2)
Aggravation du diabète	-	1 (0,2)	-
Glycosurie	2 (0,5)	1 (0,2)	-
Hyperglycémie	1 (0,3)*	2 (0,5)*	2 (0,5)*
Hypercholestérolémie	6 (1,5)	4 (1,0)	1 (0,2)
Systèmes nerveux central et périphérique			
Étourdissements	2 (0,5)	4 (1,0)	1 (0,2)
Céphalées	9 (2,3)	15 (3,6)	5 (1,2)
Appareil locomoteur			
Arthrite	8 (2,0)	5 (1,2)	4 (1,0)
Santé mentale			
Dépression	6 (1,5)	7 (1,7)	4 (1,0)
Insomnie	1 (0,3)*	1 (0,2)*	1 (0,2)*
Troubles du sommeil	1 (0,3)	-	4 (1,0)
Peau et annexes			
Éruption bulleuse	-	1 (0,2)	-
Éruption cutanée	5 (1,3)	3 (0,7)	2 (0,5)
Système immunitaire			
Infection	4 (1,0)	6 (1,4)	(1,4)
Appareil digestif			
Dyspepsie	2 (0,5)	4 (1,0)	1 (0,2)
Appareil urinaire			
Cystite	1 (0,3)	5 (1,2)	-
Infection des voies urinaires	1 (0,3)	2 (0,5)	4 (1,0)

- Chaque patient n'est compté qu'une fois par terme normalisé. Les effets indésirables survenus chez moins de 1 % des patients, mais très similaires à ceux survenus chez au moins 1 % des patients (comme « hypertension » et « aggravation de l'hypertension ») figurent dans la présente liste. De plus, les groupes d'effets indésirables mutuellement apparentés dans lesquels chaque effet indésirable est survenu chez moins de 1 % des patients, mais qui, une fois regroupés, ont touché au moins 1 % des patients (comme « aggravation du diabète » et « hyperglycémie » jumelée à « glycosurie ») ont été condensés.

† Les études 004 et 005 comportaient une période à double insu de 6 mois et l'étude 053, une période à double insu de 12 mois.

D'après la prise de clichés en série, on a observé une accentuation de la pigmentation de l'iris chez 16 à 20 % des patients traités par la solution ophtalmique de latanoprost et de timolol pendant une période maximale de 1 an. Cet effet a été observé en particulier chez les patients exposés à un risque élevé (c.-à-d., ceux ayant des yeux de couleur mixte: vert et brun, jaune et brun, ou bleu ou gris et brun). Un tel changement de couleur a été rare chez les patients aux yeux bleus, gris, verts ou bruns homogènes. Les cils sont devenus plus foncés, plus épais et plus longs chez 37,4 % des patients.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Voici les autres effets indésirables qui ont été rapportés par suite de l'administration des gouttes ophtalmiques de latanoprost et de timolol :

Latanoprost

- Appareil oculaire : sensation de corps étranger, érosion épithéliale ponctuée, œdème maculaire ou œdème maculaire cystoïde, iritis ou uvéite, œdème et érosion de la cornée, photophobie.
- Appareil respiratoire: asthme, crise d'asthme et dyspnée.
- Peau : assombrissement de l'épiderme palpébral, modifications périorbitaires et palpébrales se traduisant par un approfondissement du sillon palpébral.
- Infections et infestations : kératite herpétique.

Maléate de timolol (préparation topique)

- Organes des sens : signes et symptômes d'irritation oculaire (sensation de brûlure, picotement, prurit, larmoiement, rougeur), blépharite, vision trouble, sécheresse oculaire, érosion cornéenne, kératite, baisse de la sensibilité cornéenne, troubles de la vue, y compris vices de réfraction (en raison de l'arrêt du traitement miotique dans certains cas), œdème maculaire cystoïde, diplopie, ptosis, décollement choroïdien (consécutif à une chirurgie de filtration) et acouphène.
- Appareil cardiovasculaire : bradycardie, arythmie, hypotension, bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque, aggravation de l'angine de poitrine, syncope, bloc cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, palpitations, arrêt cardiaque, œdème, claudication, phénomène de Raynaud, froideur des mains et des pieds.
- Appareil respiratoire : bronchospasme (principalement en présence d'affection bronchospasmodique préexistante), insuffisance respiratoire, dyspnée, toux, congestion nasale et œdème pulmonaire.
- Organisme entier : asthénie, fatigue, douleurs thoraciques.
- Peau : alopecie, éruption cutanée, éruption psoriasiforme ou poussée de psoriasis, pseudo-pemphigoïde.
- Hypersensibilité : symptômes de réactions allergiques, incluant œdème angioneurotique, urticaire, prurit, éruption cutanée localisée et généralisée.
- Système nerveux et santé mentale : accident vasculaire cérébral, étourdissements, aggravation des signes et des symptômes de myasthénie grave, paresthésie, somnolence, céphalées, modification du comportement et perturbations psychiques (confusion, hallucinations, anxiété, désorientation, nervosité, dépression, insomnie, cauchemars, perte de mémoire, ischémie cérébrale).
- Appareil digestif : nausées, diarrhée, dyspepsie, sécheresse de la bouche, dysgueusie, vomissements, douleur abdominale, fibrose rétropéritonéale.

- Appareil génito-urinaire : baisse de la libido, impuissance, dysfonctionnement sexuel, maladie de La Peyronie.
- Système immunitaire : lupus érythémateux disséminé et myalgie.
- Métabolisme et nutrition : anorexie et masquage des symptômes d'hypoglycémie chez des patients diabétiques.

Des cas de calcification de la cornée ont été signalés en de très rares occasions chez des patients ayant des lésions notables de la cornée qui ont utilisé des gouttes ophtalmiques contenant du phosphate.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions entre la solution ophtalmique de latanoprost et maléate de timolol et d'autres médicaments n'a été menée.

On doit surveiller l'effet additif de l'inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques sur la tension artérielle et la PIO chez le patient qui reçoit Mylan-Latanoprost/Timolol et un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques à prise orale. Il est déconseillé d'employer deux inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques à usage topique en concomitance.

On a signalé des élévations paradoxales de la PIO après l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues des prostaglandines. En conséquence, il est déconseillé d'employer simultanément deux agents ou plus de la classe des prostaglandines, des analogues des prostaglandines ou des dérivés de prostaglandines.

Des effets additifs pourraient apparaître et entraîner une hypotension et/ou une bradycardie marquée lorsque les gouttes ophtalmiques de timolol sont administrées en association avec des bloqueurs des canaux calciques oraux, des médicaments provoquant une déplétion des catécholamines ou des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques, des antiarythmiques (incluant l'amiodarone et la quinidine), des dérivés digitaliques, des agents parasympathomimétiques, des narcotiques, de la guanéthidine et des inhibiteurs de la monoamine-oxydase.

On a observé une potentialisation de l'inhibition générale des récepteurs bêta-adrénergiques (se manifestant par exemple par une diminution de la fréquence cardiaque et une dépression fonctionnelle) durant le traitement concomitant par un inhibiteur de la CYP 2D6 (comme la quinidine, la fluoxétine et la paroxétine) et le timolol.

Bien que la solution ophtalmique de latanoprost et de timolol administré seul n'ait que très peu d'effet, voire aucun, sur le diamètre pupillaire, on a rapporté des cas occasionnels de mydriase lorsque le timolol est administré avec de l'épinéphrine. Les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent potentialiser l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. D'après les résultats d'études *in vitro*, le fait de mélanger des gouttes ophtalmiques contenant du thimérosal avec du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation présent dans la solution Mylan-Latanoprost/Timolol, entraîne une précipitation. Si le patient doit utiliser ces deux types de médicaments, il doit laisser s'écouler au moins 5 minutes entre chaque application. De même, plusieurs solutions désinfectantes pour verres de contact contiennent du thimérosal (**voir Effets du médicament sur le style de vie, Port de verres de contact**).

Effets du médicament sur le style de vie

Effets sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner une machine : Comme c'est le cas pour les autres préparations pour usage ophtalmique, l'instillation de gouttes ophtalmiques peut causer une vision trouble passagère.

Port de verres de contact : Mylan-Latanoprost/Timolol contient du chlorure de benzalkonium, qui peut être absorbé par les verres de contact. Plusieurs solutions désinfectantes pour verres de contact contiennent du thimérosal qui peut également former un précipité en présence de chlorure de benzalkonium (*voir Interactions médicament-médicament*). Par conséquent, il faut retirer les verres de contact avant l'administration des gouttes ophtalmiques, pour les remettre 15 minutes plus tard.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie recommandée de Mylan-Latanoprost/Timolol pour les adultes (y compris les personnes âgées) est de une (1) goutte dans l'œil ou les yeux affectés une fois par jour. Si une dose est oubliée, on doit poursuivre le traitement avec la prochaine dose prévue.

On peut envisager l'emploi de Mylan-Latanoprost/Timolol chez les patients auxquels on doit administrer le timolol et le latanoprost. Il n'a pas été clairement établi si les patients qui sont adéquatement contrôlés par le timolol deux fois par jour et le latanoprost une fois par jour seront adéquatement contrôlés avec Mylan-Latanoprost/Timolol une fois par jour. Selon les résultats tirés d'un essai clinique à court terme, il est possible que l'effet réducteur la PIO du latanoprost et du maléate de timolol une fois par jour soit inférieur à l'effet combiné de l'administration concomitante de timolol deux fois par jour et de latanoprost une fois par jour. Pour de plus amples renseignements au sujet de l'essai clinique, veuillez consulter la section **ESSAIS CLINIQUES**.

On peut réduire l'absorption générale du médicament en pratiquant une occlusion lacrymonasale ou en fermant les paupières pendant 2 minutes. Il peut s'ensuivre une réduction des effets secondaires et une augmentation de l'activité locale.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe aucune donnée sur le surdosage de la solution ophtalmique de latanoprost et maléate de timolol chez l'être humain.

Les symptômes du surdosage général du timolol sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme et l'arrêt cardiaque. Si de tels symptômes surviennent, le traitement doit être symptomatique et de soutien. D'après les résultats d'études, le timolol n'est pas facilement dialysable.

Hormis l'irritation oculaire et l'hyperémie conjonctivale ou épisclérale, on ne connaît pas d'autres effets oculaires liés à l'administration de fortes doses de latanoprost. La perfusion d'une dose atteignant 3 µg/kg à des volontaires en bonne santé n'a entraîné aucun symptôme, mais celle de doses allant de 5,5 à 10 µg/kg a causé des nausées, des douleurs abdominales, des

étourdissements, de la fatigue, des bouffées de chaleur et une transpiration excessive. Ces effets indésirables étaient d'intensité faible à modérée et ont cédé sans traitement dans les 4 heures qui ont suivi la perfusion.

Chez le singe, la perfusion de latanoprost à des doses allant jusqu'à 500 µg/kg n'a eu aucun effet important sur l'appareil cardiovasculaire. L'administration de latanoprost par voie i.v. chez cet animal a été associée à une bronchoconstriction transitoire.

En cas de surdosage de Mylan-Latanoprost/Timolol, le traitement doit être symptomatique.

Si Mylan-Latanoprost/Timolol est ingéré par accident, les renseignements qui suivent peuvent être utiles : un flacon contient 125 µg de latanoprost et 12,5 mg de timolol. Le timolol et le latanoprost sont largement métabolisés dans le foie. En fait, plus de 90 % du latanoprost est métabolisé à son premier passage dans le foie.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Mylan-Latanoprost/Timolol se compose de deux agents: le latanoprost et le maléate de timolol. Chaque millilitre (mL) de Mylan-Latanoprost/Timolol contient 50 µg de latanoprost et 6,8 mg de maléate de timolol correspondant à 5 mg de timolol. Ces deux constituants abaissent la pression intraoculaire (PIO) grâce à des modes d'action différents.

Le latanoprost est un agoniste sélectif des récepteurs prostanoïdes FP qui réduit la PIO en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Le principal mode d'action de cet agent est l'accroissement de l'écoulement uvéoscléral. En outre, une certaine augmentation de la circulation de l'humeur aqueuse (diminution de la résistance du trabéculum à l'écoulement) a été observée chez l'être humain. Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta₁ et bêta₂ adrénergiques à peu près dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque d'action dépressive directe sur le myocarde ou d'action anesthésique locale (activité stabilisatrice de la membrane). Le timolol abaisse la PIO en diminuant la production d'humeur aqueuse dans l'épithélium ciliaire. On n'a pas encore réussi à établir clairement le mode d'action de cet agent. L'effet conjugué de ces deux agents administrés 1 fois par jour sous l'appellation Mylan-Latanoprost/Timolol entraîne une réduction de la PIO plus importante que la réduction observée avec l'un ou l'autre de ces agents administrés seuls. Pour obtenir les résultats détaillés des essais cliniques sur Mylan-Latanoprost/Timolol, se reporter à la rubrique **ESSAIS CLINIQUES**.

Pharmacocinétique

Latanoprost : Le latanoprost est un bioprécurseur, sous forme d'ester d'isopropyle, qui est inactif, mais qui devient biologiquement actif après avoir été hydrolysé en acide de latanoprost. Le bioprécurseur est bien absorbé par la cornée, et tout médicament qui pénètre dans l'humeur aqueuse est hydrolysé par les estérases quand il traverse la cornée. D'après les résultats des essais cliniques, le latanoprost atteint sa concentration maximale dans l'humeur aqueuse, soit approximativement 30 ng/mL, environ 2 heures après avoir été administré seul par voie topique. 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, d'où sa courte demi-vie plasmatique (17 minutes). La biodisponibilité générale de l'acide de latanoprost administré par voie topique oculaire est de 45 %. L'acide de latanoprost se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 87 %. La biotransformation se produit principalement dans le foie. L'acide de latanoprost n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. Au cours des études sur l'animal, les principaux métabolites étaient le 1,2-dinor et le 1,

2, 3, 4-tétranol, qui ont une activité biologique faible, voire nulle, et qui sont excrétés principalement dans l'urine.

Timolol : Le timolol atteint sa concentration maximale dans l'humeur aqueuse environ 1 heure après son administration par voie topique oculaire. Une fraction de la dose passe dans la circulation générale, pour atteindre une concentration plasmatique maximale de 1 ng/mL dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'instillation de 1 goutte dans chaque œil, 1 fois par jour (300 µg/jour). La demi-vie plasmatique du timolol est d'environ 6 heures. Le timolol est largement métabolisé dans le foie. Les métabolites et le timolol inchangé sont excrétés dans l'urine.

Mylan-Latanoprost/Timolol : Aucune interaction pharmacocinétique entre le latanoprost et le timolol n'a été observée, même si le taux d'acide de latanoprost dans l'humeur aqueuse tendait à être plus élevé de 1 à 4 heures après l'administration de l'association médicamenteuse qu'après celle du latanoprost ou du timolol seuls.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées, enfants, sexe et race : Les différences pharmacocinétiques de latanoprost et maléate de timolol chez ces populations de patients n'ont pas été évaluées.

Maladies et caractéristiques démographiques : Aucun essai n'a été effectué pour évaluer l'influence d'autres maladies ou caractéristiques démographiques sur la pharmacocinétique de la solution ophtalmique de latanoprost et maléate de timolol, en raison des difficultés propres à la mesure des concentrations du médicament après l'administration topique oculaire.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Avant l'ouverture du flacon, le conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C/36 °F et 46 °F). Une fois le flacon ouvert, celui-ci peut être conservé à la température ambiante jusqu'à 25 °C (77 °F), à l'abri de la lumière, pendant 10 semaines. Conserver dans son emballage d'origine.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Mylan-Latanoprost/Timolol est une solution aqueuse stérile, limpide et incolore. Une goutte renferme environ 1,5 mcg de latanoprost et 150 mcg de timolol. Mylan-Latanoprost/Timolol est destiné à l'administration topique sur l'œil.

Mylan-Latanoprost/Timolol est présenté dans un flacon distributeur ophtalmique de 5 mL muni d'un compte-goutte et d'un bouchon vissé.

Chaque flacon contient 2,5 mL de Mylan-Latanoprost/Timolol.

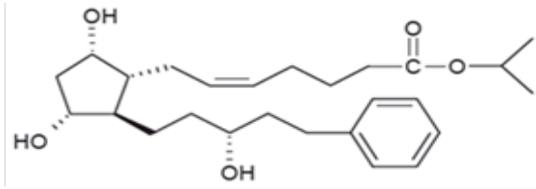
Mylan-Latanoprost/Timolol est présenté sous forme de solution aqueuse stérile, limpide et incolore libre de toute impureté visible. Chaque mL renferme 50 microgrammes (mcg) de latanoprost et 5 mg de timolol (6,83 mg de maléate de timolol).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Mylan-Latanoprost/Timolol contient du latanoprost et du maléate de timolol.

Nom propre :	latanoprost
Nom chimique :	1) Isopropyl-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl]-5-heptenoate 2) (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl]-5-heptenoic acid 1-méthylethylester
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{26}H_{40}O_5$ 432,58 g/mol
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	Aspect physique : liquide visqueux jaune, de limpide à légèrement opalescent (ou) liquide visqueux d'incolore à jaune pâle à brun pâle. Solubilités dans les solvants courants : Aisément soluble dans l'acétate d'éthyle et dans le méthanol. pH (suspension à 10 %) : Environ 6,58 pKa : $14,84 \pm 0,70$ Log P = 4,4 Pouvoir rotatoire spécifique : $+33^\circ$ à $+38^\circ$ Hygroscopicité : Hygroscopique Maxima d'absorption dans l'ultraviolet : environ 204 - 206 nm

Maléate de Timolol

Nom propre :

maléate de timolol

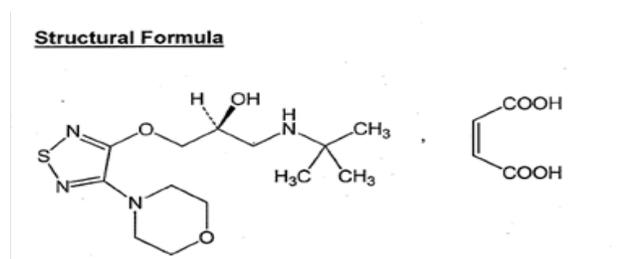
Nom chimique:

1. (2S)-1-[(1,1-diméthylethyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol (Z)-butenedioate;
2. 2-Propanol, 1-(1,1-diméthylethyl)amino-3-[[4-(4-morpholinyl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]-, (S)-, (Z)-2-butenedioate (1:1) (sel);
3. (S)-1-tert-butylamino-3-(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)-propan-2-ol maleate;
4. (-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol maleate (1:1) (sel);
5. (2S)-1-[(1,1-diméthylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)propan-2-ol monomaleate.
6. (-)-(S)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol maleate (1:1) (sel);
7. (S)-1-[(1,1-diméthylethyl)amino]-3-[[4-(4-morphonyl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxyl]-2-propanol (Z)-2-butenedioate (1:1) (sel).

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{13}H_{24}N_4O_3S$ $C_4H_4O_4$
432,50 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Une poudre cristalline blanche à blanc cassé.

Solubilité dans les solvants courants :

Aisément soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool éthylique (96 %) et dans l'alcool méthylique, à peine soluble dans le chloroforme et le propylène glycol, et pratiquement insoluble dans l'éther et le cyclohexane.

ÉTUDES CLINIQUES

On a mené deux études cliniques multicentriques, à double insu et avec répartition aléatoire, d'une durée de 6 mois, afin de comparer l'effet hypotensif lié à l'administration de la solution de latanoprost et maléate de timolol 1 fois par jour, de 50 µg/mL de latanoprost, 1 fois par jour, et de 5 mg/mL de timolol, 2 fois par jour.

Les critères d'admissibilité aux deux études étaient les suivants : adultes chez qui on avait diagnostiqué un glaucome primaire à angle ouvert (72 %), une hypertension oculaire (20 %), un glaucome pigmentaire (2 %), un glaucome exfoliatif (4 %) et d'autres affections (2 %). Les patients admis pouvaient avoir déjà reçu un traitement (88 %) ou non (12 %), et leur PIO devait être ≥ 25 mmHg ou ≥ 30 mmHg selon qu'ils recevaient ou non un traitement au moment de leur admission. Aucune restriction n'était imposée quant au nombre ou au type de médicaments antiglaucomeux pris avant la phase d'admission. Au moment de l'admission, les patients qui prenaient un médicament antiglaucomeux et ceux qui n'en prenaient pas ont été répartis également dans chacun des trois groupes de traitement. Environ 70 % des patients recevaient du timolol avant d'être admis à l'étude. Durant ces études, la visite initiale était précédée d'une phase de prétraitement de 2 à 4 semaines au cours de laquelle les patients ont reçu 5 mg/mL de timolol 2 fois par jour.

Le tableau 3 illustre la réduction moyenne de la PIO diurne à la fin du traitement par le collyre de latanoprost et maléate de timolol (AF) et les agents employés seuls pour l'ensemble des patients. Toutes les valeurs sont statistiquement significatives.

**Tableau 3. Comparaison de la réduction moyenne de la PIO diurne entre les groupes traités (analyse principale)
Analyse selon le principe de l'intention de traiter en fonction des mesures répétées de l'analyse de covariance**

Étude	Nombre de patients/groupe	Analyse	Différence entre les groupes (mmHg)
004	AF* : 140	AF c. latanoprost AF c. timolol	- 1,2 - 1,9
	Latanoprost : 147		
	Timolol : 149		
	Total : 436		
005	AF : 138	AF c. latanoprost AF c. timolol	- 1,0 - 2,9
	Latanoprost : 140		
	Timolol : 140		
	Total : 418		

* AF: association fixe

Les participants à l'étude pouvaient avoir déjà reçu un traitement (88 %) ou non (12 %). Selon l'analyse des paramètres d'efficacité principaux considérés durant les études 004 et 005, les critères d'admissibilité ou d'exclusion des patients qui ne prenaient aucun médicament avant leur admission à l'étude (12 %) n'ont influé aucunement sur les résultats statistiques relatifs à l'efficacité obtenus durant ces études.

En pratique clinique, la PIO cible (une valeur définissant le succès clinique) est établie par le médecin pour chaque patient. Des données issues d'une étude menée récemment, intitulée *Advanced Glaucoma Intervention Study*, révèlent qu'il existe une corrélation entre l'obtention d'une PIO ≤ 18 mmHg et le ralentissement de l'évolution de la perte du champ visuel associée

au glaucome. Les résultats de l'analyse du taux de réponse au traitement réalisée dans le cadre des deux études appuient l'utilisation de la solution ophtalmique de latanoprost et timolol par rapport à l'emploi de ses constituants seuls, comme l'illustre le tableau 4.

Tableau 4. Taux de réponse* par groupe traité pour chaque valeur-seuil déterminée

Valeur-seuil	Groupes (%)		
	AF N = 278	Latanoprost N = 287	Timolol N = 289
≤ 18	12,9	4,9	3,8
≤ 19	20,5	12,5	6,9
≤ 20	30,2	20,2	11,8
≤ 21	42,4	27,9	18,0

* Définition de réponse aux fins de cette analyse : valeurs de la PIO pour un patient donné inférieures ou égales à la valeur seuil déterminée à toutes les mesures. Toutes les valeurs sont statistiquement significatives.

On a mené une étude de courte durée, comparative, à double insu et avec permutation (n = 190), en vue de comparer la solution ophtalmique de latanoprost et timolol (AF) et l'emploi associé de chacun de ses constituants (association libre [AL]: latanoprost administré 1 fois par jour et timolol administré séparément à raison de 5 mg/mL 2 fois par jour) dans la préservation de la PIO chez des patients dont la PIO était bien maîtrisée grâce à l'administration concomitante de ces deux agents. Durant cette étude, les patients ont reçu les deux traitements successivement pendant 6 semaines, mais l'ordre d'administration des agents a fait l'objet d'une répartition aléatoire (AF, puis AL ou AL, puis AF). La PIO moyenne de départ dans les groupes recevant dans l'ordre les traitements AF-AL et AL-AF était de 17,2 et 17,1 mm Hg respectivement. D'après les résultats de cette étude de courte durée avec permutation, la solution ophtalmique de latanoprost et timolol a permis de préserver la PIO de départ, alors que l'association libre des deux agents a entraîné une réduction de la PIO. Dans l'ensemble, la PIO moyenne après le traitement par l'association fixe (AF) et par l'association libre (AL) s'élevait respectivement à 17,0 et 15,9 mmHg. L'intervalle de confiance à 95 % relatif à la différence de PIO diurne observée entre les deux options thérapeutiques au bout de 6 semaines de traitement variait entre 0,8 et 1,4 mmHg.

Ces études ont été suivies d'une phase de prolongation sans insu allant jusqu'à 6 mois. L'effet hypotensif de l'administration de la solution ophtalmique de latanoprost et maléate de timolol a persisté durant cette période.

La dose optimale de latanoprost et de timolol pris en association n'a pas été établie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie chez l'humain

Le latanoprost et maléate de timolol abaissent la pression intraoculaire (PIO) grâce à des modes d'action différents, et leur effet conjugué est une réduction de la PIO plus importante que celle qu'on observe avec l'un ou l'autre de ces agents administrés seuls. L'effet commence à se faire sentir en moins de 1 heure, et l'effet maximal est obtenu dans un délai de 6 à 8 heures.

On a mené une étude à double insu, avec groupes parallèles et répartition aléatoire, comportant l'administration d'une dose unique en vue de comparer l'effet hypotensif de la solution

ophtalmique de latanoprost et maléate de timolol (latanoprost-timolol) à celui d'un placebo chez des patients ayant une PIO élevée. L'instillation d'une seule goutte de latanoprost-timolol a entraîné une réduction marquée de la PIO en l'espace de 1 heure. Ce délai correspond bien au début d'action du timolol, qui commence à agir 30 minutes après l'instillation. L'effet hypotensif a persisté pendant 12 heures, sans pic d'activité manifeste. L'effet hypotensif maximal, de 12,4 mmHg, a été observé 6,4 heures après l'administration du produit. Cet effet correspond au pic d'activité connu du latanoprost, qui est atteint environ 6 à 8 heures après l'administration d'une dose unique. La réduction de la PIO, significative sur les plans clinique et statistique, a persisté pendant la période de 24 à 48 heures qui a suivi l'administration d'une dose unique.

Dans le cadre d'une autre étude comportant l'administration de doses multiples et la permutation des traitements, on a séparé deux cycles de traitement de 14 jours par une période sans traitement de 4 semaines. D'après les résultats, le latanoprost-timolol a entraîné une plus grande réduction de la PIO que le placebo à toutes les évaluations prévues en 24 heures. La différence de PIO moyenne observée en 24 heures entre les groupes traité et témoin était statistiquement significative et favorable au latanoprost-timolol. Par ailleurs, aucun pic d'activité prononcé quant à la réduction de la PIO n'a pu être défini, même si la baisse moyenne de la PIO s'est révélée plus importante le jour que la nuit. L'absence de pic d'activité hypotensive marqué durant cette étude concorde avec les résultats de l'étude portant sur l'administration d'une dose unique. La PIO est revenue à sa valeur de départ dans les 2 semaines qui ont suivi l'instillation de la dernière goutte de latanoprost-timolol.

Les résultats de ces deux études étayent l'efficacité hypotensive de l'association latanoprost-timolol chez le patient atteint de glaucome ou d'hypertension oculaire confirmés. L'effet hypotensif dure toute la journée, sans pic d'activité hypotensive marqué à toutes les évaluations prévues.

Pharmacocinétique chez l'humain

Pharmacocinétique générale

On a mené une étude clinique visant à évaluer la pharmacocinétique générale de l'association latanoprost-timolol. Après l'administration unique quotidienne de 1 goutte de timolol ou de latanoprost-timolol dans chaque œil pendant 5 jours, la vitesse d'absorption du timolol s'est révélée rapide, mais variable. La concentration plasmatique maximale était un peu plus élevée et son délai d'obtention (t_{max}) était plus court après l'administration du timolol seul qu'après celle du latanoprost-timolol. Cette observation indique que le timolol est absorbé moins rapidement quand il est associé au latanoprost que s'il est administré seul. L'ASC_{ss} moyenne du timolol aux jours 4 et 5 était de 5,1 et 5,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ respectivement selon que le timolol était associé ou non au latanoprost. On n'a observé aucune différence entre les traitements pour ce qui est de la demi-vie terminale du timolol. La concentration plasmatique maximale était atteinte environ 5 minutes après l'administration de la dose, et la C_{max} médiane était de 33 pg/mL au jour 4 et < 30 pg/mL au jour 5 après l'administration unique quotidienne du latanoprost-timolol. Aucune interaction générale cliniquement significative entre le latanoprost et le timolol n'a été observée durant cette étude.

Pharmacocinétique oculaire

On a mené une étude afin d'évaluer la pharmacocinétique oculaire du latanoprost-timolol chez des patients ayant subi une chirurgie de la cataracte. Après l'administration d'une dose unique de 30 μL de latanoprost-timolol, de latanoprost ou de timolol, la vitesse d'absorption du

latanoprost et du timolol dans l'humeur aqueuse humaine s'est révélée comparable, que ces agents aient été associés ou non. Le taux d'acide de latanoprost dans l'humeur aqueuse tendait à être plus élevé de 1 à 4 heures après l'administration du latanoprost-timolol qu'après celle du latanoprost seul. La C_{max} du latanoprost était de 30 et 15 ng/mL respectivement après l'administration de cet agent en association avec le timolol et en monothérapie. L'ASC subséquente était 2,4 fois plus élevée après l'administration du latanoprost-timolol qu'après celle du latanoprost seul. Ces différences n'étaient pas significatives sur le plan clinique et pourraient s'expliquer par le mode d'action du timolol relativement à la réduction de la production d'humeur aqueuse. Le t_{max} et la demi-vie d'élimination du latanoprost et du timolol étaient comparables après l'administration de ces agents en association ou en monothérapie.

On n'a observé aucune interaction cliniquement significative pour ce qui est de la pharmacocinétique oculaire après l'administration du latanoprost et du timolol en association ou celle de l'un ou l'autre des médicaments en monothérapie.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Latanoprost et maléate de timolol

Une dose unique de 20 mL/kg administrée par voie sous-cutanée et correspondant à 1 mg/kg de latanoprost et à 100 mg/kg de timolol a été bien tolérée par les rats; seule une réaction locale a été observée au point d'injection (épaississement de la peau).

Latanoprost

Une dose orale unique de 50 mg/kg et une dose de 2 mg/kg administrée par voie i.v. ont été bien tolérées par les souris et les rats. Chez les chiens mâles qui ont reçu du latanoprost par perfusion, la dose létale minimale était supérieure à 680 µg/kg.

Timolol

La DL_{50} après l'administration par voie orale s'élevait à 1190 et 900 mg/kg respectivement chez la souris et le rat. Après l'administration par voie parentérale, elle s'élevait respectivement à 225 mg/kg (voie i.v.) et 383 mg/kg (voie i.p.). Les rats étaient plus sensibles que les animaux adultes. Chez le lapin, les doses maximales non létales administrées par voie orale et i.v. étaient de 485 et 34 mg/kg respectivement, et la DL_{50} s'élevait à 347 et 16 mg/kg respectivement.

Toxicité de doses multiples

Latanoprost et maléate de timolol

On a étudié la toxicité locale du produit appliqué par voie topique 2 fois par jour pendant 4 semaines chez des lapins pigmentés. Les doses quotidiennes de latanoprost et de timolol s'établissaient à 3 et 300 µg/œil respectivement. On n'a observé aucun cas d'irritation ni d'altération oculaire locale à l'examen ophtalmologique. On n'a relevé aucune altération macroscopique ou microscopique.

On a également évalué la toxicité chronique locale et générale du produit chez des lapins pigmentés. L'instillation d'une goutte oculaire 1 fois par jour, correspondant à 1,5 µg/œil/jour de latanoprost et à 150 µg/œil/jour de timolol, n'a entraîné aucun signe d'irritation locale ni de toxicité oculaire ou générale, comme l'ont confirmé les résultats des examens ophtalmoscopique, tonométrique et pachymétrique ainsi que de l'analyse biochimique et des examens macroscopique et microscopique complets. En conclusion, l'application de la solution

ophtalmique associant le latanoprost au timolol pendant 52 semaines a été bien tolérée chez le lapin.

Latanoprost

On a évalué la toxicité oculaire et générale du latanoprost chez plusieurs espèces d'animaux. Des doses multiples allant jusqu'à 340 µg/kg/jour et administrées par voie i.v. pendant 4 semaines ont été bien tolérées par les rats, alors que chez le chien, l'administration par voie i.v. de doses d'au moins 100 µg/kg/jour a causé une sialorrhée et un myosis pendant la perfusion, puis des vomissements et, dans certains cas, l'émission de selles liquides après la perfusion.

Le latanoprost a été bien toléré et n'a produit aucun signe de toxicité oculaire ou générale lorsqu'il a été administré à des lapins et à des macaques de Buffon à des doses allant jusqu'à 100 µg/œil/jour pendant 52 semaines, et à des singes rhésus à des doses allant jusqu'à 20 µg/œil pendant une période maximale de 104 semaines. Toutefois, chez les macaques de Buffon et les singes rhésus, l'administration d'à peine 2 µg/jour de latanoprost s'est révélée causer une accentuation de la pigmentation de l'iris en fonction de la dose dès le début. On a par ailleurs observé un élargissement de la fente palpébrale à partir de la dose de 6 µg/œil/jour lors des études sur la toxicité oculaire chronique chez le singe. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une modification des tissus de soutien entourant les paupières. Sur le plan histologique, les paupières affectées n'ont subi aucune modification. Cet effet est réversible et survient à des doses dépassant de loin les doses administrées à l'être humain.

Pigmentation de l'iris

L'accentuation de la pigmentation de l'iris observée chez le singe et l'être humain pendant le traitement oculaire de longue durée par le latanoprost est considérée comme étant un effet de classe des prostaglandines. Il est intéressant de noter que les prostaglandines naturelles, telles que la PGF_{2α} et la PGE₂, accentuent également la pigmentation de l'iris chez le macaque de Buffon. Il convient aussi de rappeler que les mélanocytes iridiens de l'être humain et du macaque de Buffon expriment le récepteur FP à la surface de leur membrane, et comme le latanoprost est un agoniste très sélectif des récepteurs FP, on peut supposer que son effet repose sur l'intervention des récepteurs FP mélanocytaires. Il a été démontré que le latanoprost ne se lie pas spécifiquement aux tissus de l'œil riches en mélanine.

D'après les résultats d'études portant sur les mélanocytes du singe et de l'être humain, le latanoprost n'a pas d'effet prolifératif sur les mélanocytes oculaires. Chez des lapins ayant subi une sympathectomie bilatérale, dont on avait traité un seul œil par le latanoprost et dont la pigmentation iridienne s'était légèrement accentuée dans l'œil traité, on n'a constaté aucune différence quant au nombre de mélanocytes dans les coupes d'iris provenant d'yeux traités et plus pigmentés et d'yeux témoins. Cette observation vient étayer les résultats des études menées *in vivo* et *in vitro* sur des primates, indiquant que le latanoprost n'a aucun effet prolifératif sur les mélanocytes oculaires.

Durant une étude de toxicité oculaire de 104 semaines portant sur le singe rhésus, les cellules pigmentées du stroma iridien se sont révélées plus pigmentées dans tous les groupes de traitement, mais étaient demeurées normales sur le plan morphologique à la fin du traitement et pendant les périodes de rétablissement. Une analyse morphométrique quantitative a mis en évidence une hausse plus importante du nombre de mélanosomes dans les mélanocytes iridiens, et une plus grande augmentation de la zone cellulaire et du rapport zone granulaire et zone cellulaire dans les yeux traités que dans les yeux témoins. Cependant, chez les animaux traités

pendant 52 semaines après une période de rétablissement de 104 semaines, on n'a observé aucune différence significative entre les yeux traités et les yeux témoins au terme de la période de rétablissement. Ces données portent à croire que le nombre et la taille des mélanosomes ont été légèrement modifiés par le traitement et que ces effets tendent à être réversibles après une longue période de rétablissement.

L'étude morphologique de trois échantillons prélevés chez des patients par iridectomie indique que le changement de couleur des yeux après le traitement topique de longue durée par le latanoprost est plus vraisemblablement causé par l'augmentation de la densité de la mélanine dans chaque mélanocyte ou par le mouvement et la réorganisation des cellules dans le tissu que par la prolifération des mélanocytes. Par conséquent, rien n'indique que le latanoprost ait eu un effet toxique sur les cellules pigmentaires de l'iris. De plus, les résultats ont indiqué que l'accentuation de la pigmentation iridienne est due à l'accélération de la synthèse ou du renouvellement de la mélanine dans les mélanocytes iridiens, et qu'aucun changement prolifératif ne se produit durant la pigmentation.

Timolol

Chez le rat, l'administration orale de timolol pendant 8 semaines a été associée à une augmentation du poids de la rate et à une congestion de la rate à partir de la dose de 400 mg/kg/jour, ainsi qu'à une réduction du gain pondéral et de la mortalité à la dose de 800 mg/kg/jour. On n'a constaté aucune variation à ces doses après 7 semaines de traitement. Durant des études de toxicité subchronique chez le chien, l'administration de timolol par voie orale a causé des vomissements et des manifestations de toxicité rénale à partir de la dose de 100 mg/kg/jour, et des cas de mortalité sont survenus à la dose de 200 mg/kg/jour. Le timolol a été bien toléré chez les chiens après l'administration répétée de doses orales allant jusqu'à 25 mg/kg/jour durant 54 semaines. Les seules observations liées au traitement consistaient en des effets pharmacologiques, dont une diminution de la fréquence cardiaque et une légère augmentation des intervalles PR et QT, à partir de la dose de 5 mg/kg/jour.

Administré au lapin par voie topique en doses multiples allant jusqu'à 6 mg/œil/jour pendant 52 semaines, ou 3 fois par jour au chien en doses allant jusqu'à 1,5 mg/œil/jour, 5 jours par semaine, pendant 104 semaines, le timolol n'a causé aucun effet indésirable oculaire.

Reproduction et tératologie

Latanoprost

Le latanoprost n'a eu aucun effet sur la fertilité et la performance de reproduction générale des rats mâles et femelles, ni aucun pouvoir tératogène chez le rat ou le lapin. Aucune manifestation d'embryotoxicité n'a été observée chez le rat après l'administration de doses allant jusqu'à 250 µg/kg/jour par voie i.v. Toutefois, l'administration par voie i.v. de doses de latanoprost d'au moins 5 µg/kg/jour à des lapines a causé des manifestations de toxicité embryofœtale caractérisées par une augmentation des fréquences de résorption tardive et d'avortement spontané, et une baisse du poids fœtal, tandis que celle de 1 µg/kg/jour n'a eu aucun effet. Les effets du latanoprost sur le développement fœtal sont probablement dus à une activité lutéolytique prononcée chez la lapine, activité considérée comme un effet de classe de la prostaglandine F_{2α} et de ses analogues. Cet effet est cependant minime chez l'être humain.

Timolol

Durant les études de reproduction et de fertilité menées chez le rat, l'administration par voie orale de 300 et 450 mg/kg/jour de timolol à des mâles et des femelles n'a pas affecté la fertilité.

On n'a constaté aucun effet tératogène ni manifestation de toxicité embryofœtale chez la souris, le rat ou le lapin après l'administration de doses orales allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (correspondant à environ 7000 fois l'exposition générale consécutive à l'emploi de la dose thérapeutique maximale de solution ophtalmique de timolol chez l'être humain). Le timolol n'a pas causé d'effet indésirable sur le développement périnatal et postnatal des petits de souris et des rates qui avaient reçu des doses orales allant jusqu'à 1000 et 500 mg/kg/jour, respectivement.

Mutagénicité

Latanoprost

Le latanoprost s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène pendant les tests de mutation inverse sur bactéries, de mutation génique sur cellules de lymphome de souris et le test du micronoyau de souris. On a observé des aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains exposés *in vitro* à des concentrations cytotoxiques. Des effets semblables ont été signalés avec la prostaglandine naturelle F_{2α}; il s'agit donc d'un effet de classe de ce type de prostaglandine. Dans le cadre d'autres études de mutagénicité, le test de synthèse d'ADN non programmée mené *in vitro* ou *in vivo* sur le rat a donné un résultat négatif, et on a conclu que le latanoprost n'a aucun pouvoir mutagène.

Timolol

Le timolol n'a pas eu d'effet mutagène *in vivo* dans le cadre du test du micronoyau de souris et du test cytogénétique, ni *in vitro* lors d'un test de transformation néoplasique. Le test d'Ames a permis de constater une augmentation statistiquement significative des révertants dans la souche test TA 100 mise en présence des concentrations les plus élevées (5000 ou 10 000 µg par boîte), mais pas pour les trois autres souches. Toutefois, les résultats du test microbien *in vitro* n'ont pas été considérés comme positifs, car on n'a jamais atteint le rapport de 2 entre les révertants des souches tests et ceux des souches témoins.

Carcinogénicité

Latanoprost

Aucun pouvoir carcinogène n'a été observé chez des rongeurs après l'administration de doses orales allant jusqu'à 200 µg/kg/jour. À cette dose, les concentrations plasmatiques maximales de l'acide de latanoprost chez la souris et le rat étaient au moins 50 et 13 fois plus élevées respectivement que chez l'être humain après l'administration d'une dose de latanoprost dans les deux yeux.

Timolol

On n'a observé aucun signe de carcinogénicité après l'administration de doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg/jour à des rats et 50 mg/kg/jour à des souris, correspondant à une exposition générale environ 7000 à 14 000 fois plus élevée que chez l'être humain après l'administration de la dose maximale recommandée de timolol dans les yeux. Cependant, on a constaté une augmentation significative de la fréquence de phéochromocytome surrénalien chez les rats mâles qui avaient reçu une dose de 300 mg/kg/jour. Chez les souris femelles qui avaient reçu 500 mg/kg/jour, on a observé une augmentation significative de la fréquence de tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, de polypes utérins bénins et d'adénomes mammaires. La hausse de fréquence des tumeurs mammaires a été considérée comme étant liée à une élévation de la prolactine sérique spécifique d'espèce.

Autres études

Tolérance locale – Aucune manifestation d’irritation ou de toxicité locale n’a été observée après l’application topique de la solution ophtalmique de latanoprost et de timolol 2 fois par jour pendant 4 semaines ou 1 fois par jour pendant 52 semaines dans l’œil du lapin.

RÉFÉRENCES

1. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:605-7.
2. Soll DB. Evaluation of timolol in chronic open-angle glaucoma. Once a daily vs. twice a day. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:2178-81.
3. Yalon M, Urinowsky E, Rothkoff L, *et al.* Frequency of timolol administration. *Am J Ophthalmol* 1981; 92:526-9.
4. Coakes RL, Brubaker RF. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:2045-8.
5. Neufeld AH. Experimental studies on the mechanism of action of timolol. *Surv Ophthalmol* 1979; 23:363-70.
6. Mori M, Sakurai M, Araie M. Topical timolol and blood-aqueous barrier permeability to protein in human eyes. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1992; 96:1418-22.
7. Green K, Hatchett TL. Regional ocular blood flow after chronic topical glaucoma drug treatment. *Acta Ophthalmol* 1987; 65:503-6.
8. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Gallenga PE. A 12-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in pigmentary glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106(3):550-5.
9. Stjernschantz J, Selén G, Sjöquist B, Resul B. Preclinical pharmacology of latanoprost, a phenyl-substituted PGF_{2α} analogue, after topical application in normal and ocular hypertensive human eyes. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1352-58.
10. Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F, Weinreb RN. Prostaglandins alter extracellular matrix adjacent to human ciliary muscle cells *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:2214-23.
11. Rulo AH, Greve EI, Hoyng PF. The additive hypotensive effect of latanoprost, a prostaglandin F_{2α} analogue, and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 1994; 78:899-902.
12. Alm A, Widengård I, Kjellgren D, Söderström M, *et coll.* Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitantly with timolol. *Br J Ophthalmology* 1995; 79:12-6.
13. Diestelhorst M, Almegård B. Comparison of two fixed combinations of latanoprost and timolol in open-angle glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236: 577-81

14. Almegard B, Åsenblad G. A 6-month randomized, double-masked comparison of fixed combination of latanoprost and timolol with the individual components, continuing into a 6-month open label safety study of fixed combination in patients with glaucoma or ocular hypertension. A multicenter study in the United States. *Pharmacia & Upjohn Report c0013532*, 1999.
15. Backman C, Åsenblad N-G. A 6-month randomized, double-masked comparison of fixed combination of latanoprost and timolol with the individual components, continuing into a 6-month open label safety study of fixed combination in patients with glaucoma or ocular hypertension. A multicenter study in Germany. *Pharmacia & Upjohn Report c0013595*, 1999
16. Monographie de Produit XALACOM, Pfizer Canada inc., Date de révision : 21 juillet 2014, N° de contrôle : 173378

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr Mylan-Latanoprost/Timolol
(Solution ophtalmique de latanoprost et timolol)
(50 µg/mL de latanoprost et 5 mg/mL de timolol)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Mylan-Latanoprost/Timolol et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la Mylan-Latanoprost/Timolol. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Mylan-Latanoprost/Timolol sert à réduire la pression intraoculaire chez les patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ces deux affections sont liées à une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil et peuvent conduire à des troubles de la vue.

Les effets de ce médicament :

Mylan-Latanoprost/Timolol est une association combinant un médicament ophtalmique analogue d'une prostaglandine (*latanoprost*) et un médicament ophtalmique bêtabloquant (*timolol*) qui font tous deux baisser la pression de l'œil, mais de façon différente. L'analogue de la prostaglandine agit en stimulant l'écoulement naturel du liquide contenu dans l'œil. Le bêtabloquant agit en diminuant la production de ce liquide.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- si vous avez une affection respiratoire réactionnelle, y compris l'asthme, des antécédents d'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique grave;
- si vous avez un problème cardiaque (du cœur) comme une bradycardie sinusale (battements cardiaques lents), la maladie du sinus, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré non maîtrisé par un stimulateur cardiaque, une insuffisance cardiaque manifeste ou un choc cardiogénique;
- si vous avez une hypersensibilité avérée au latanoprost, au timolol, au chlorure de benzalkonium ou à tout autre ingrédient contenu dans le médicament (*voir Les ingrédients médicinaux*).

Les ingrédients médicinaux :

Un millilitre (mL) contient 50 microgrammes de latanoprost et 5 milligrammes de timolol sous forme de maléate de timolol.

Les ingrédients non médicinaux importants :

Chlorure de benzalkonium (agent de conservation), phosphate acide disodique anhydre, acide chlorhydrique, chlorure de sodium, phosphate monosodique monohydraté, hydroxyde de sodium, et eau pour injection.

La présentation:

Mylan-Latanoprost/Timolol est présenté dans un flacon distributeur ophtalmique de 5 mL muni d'un compte-goutte et d'un bouchon vissé.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Mylan-Latanoprost/Timolol si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de Mylan-Latanoprost/Timolol;
- vous êtes atteint d'une affection respiratoire telle que l'asthme, vous avez des antécédents d'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique (grave maladie des poumons qui peut rendre la respiration sifflante, donner de la difficulté à respirer ou provoquer une toux persistante);
- vous présentez un rythme cardiaque anormal, comme des battements trop lents (bradycardie);
- vous avez certains problèmes cardiaques – se manifestant par des symptômes comme des douleurs ou un serrement dans la poitrine, l'essoufflement ou la suffocation, l'insuffisance cardiaque ou une faible pression sanguine (hypotension);
- vous avez des problèmes de tension artérielle ou de thyroïde;
- vous avez une anomalie de la circulation sanguine (maladie des artères périphériques comme le phénomène de Raynaud ou le syndrome de Raynaud);
- vous êtes atteint de diabète ou avez un faible taux de sucre dans le sang;
- vous souffrez, ou avez souffert, de faiblesse musculaire ou avez eu un diagnostic de myasthénie grave;
- vous utilisez d'autres gouttes oculaires ou vous prenez d'autres médicaments, quels qu'ils soient;
- vous êtes enceinte, vous pensez l'être ou vous prévoyez l'être,
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous présentez ou avez déjà présenté une kératite herpétique (inflammation de la cornée causée par le virus *Herpes simplex*);
- vos yeux sont sensibles à la lumière;
- vous prévoyez vous faire opérer;
- vous avez une maladie du rein ou du foie.

Avant de vous faire opérer, dites à votre médecin que vous utilisez Mylan-Latanoprost/Timolol, car le maléate de timolol peut modifier l'effet de certains des médicaments utilisés durant l'anesthésie.

Mylan-Latanoprost/Timolol contient un agent de conservation (chlorure de benzalkonium) qui peut être absorbé par les verres de contact. Cet agent de conservation peut former un précipité s'il entre en contact avec un ingrédient (thimérosal) présent dans plusieurs solutions désinfectantes pour verres de contact. Si vous portez des verres de contact, enlevez-les avant d'utiliser Mylan-

Latanoprost/Timolol. Attendez 15 minutes après l'instillation des gouttes oculaires avant de remettre vos verres de contact. Si vous utilisez plus d'une sorte de gouttes oculaires, laissez passer au moins 5 minutes entre l'instillation de chaque type de goutte.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mylan-Latanoprost/Timolol peut modifier l'effet des autres médicaments que vous prenez, y compris d'autres gouttes oculaires pour le traitement du glaucome, et ceux-ci peuvent modifier l'effet de Mylan-Latanoprost/Timolol. Informez votre médecin si vous utilisez ou prévoyez utiliser des médicaments destinés à abaisser la pression sanguine, des médicaments pour le cœur, des médicaments contre le diabète ou d'autres médicaments, y compris:

- des bloqueurs des canaux calciques, des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénérgiques
- des antiarythmiques (ex.: amiodarone, quinidine)
- des inhibiteurs de la monoamine-oxydase
- des narcotiques
- des dérivés digitaliques, de la fluoxétine et de la paroxétine

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Utilisez toujours Mylan-Latanoprost/Timolol exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Posologie habituelle pour adultes :

Une goutte de Mylan-Latanoprost/Timolol doit être administrée dans l'œil ou les yeux affectés une fois par jour.

Faire attention à ce que le compte-gouttes du flacon n'entre pas en contact avec l'œil ni les structures adjacentes, afin d'éviter de contaminer l'extrémité par des bactéries courantes qui causent habituellement les infections des yeux. L'utilisation d'une solution contaminée peut entraîner des lésions graves des yeux pouvant causer une perte de la vue. Si vous souffrez d'une affection quelconque des yeux ou devez subir une opération, consultez immédiatement votre médecin pour savoir si vous devez continuer d'utiliser le flacon déjà ouvert.

Si vous oubliez d'instiller la ou les gouttes à l'heure habituelle, attendez l'heure de la dose suivante. Si vous instillez trop de gouttes, vous risquez de ressentir une légère irritation dans l'œil.

Suivre les étapes suivantes afin d'administrer

Mylan-Latanoprost/Timolol correctement :

1. Se laver les mains et s'installer dans une position confortable. Si l'on porte des verres de contact, les retirer avant d'instiller les gouttes oculaires.
2. Enlever le bouchon protecteur qui recouvre le flacon en le tournant.



3. Dévisser le capuchon du flacon.



4. Ouvrir le flacon. En le tenant dans une main, reposer le pouce contre le sommet ou le bord du nez.



5. Avec l'index de l'autre main, tirer délicatement la paupière inférieure de l'œil affecté vers le bas afin de créer une poche pour recevoir la goutte.
6. Presser ou tapoter les côtés du flacon pour faire tomber une seule goutte dans cette poche. Ne pas laisser l'extrémité du flacon entrer en contact avec l'œil.
7. Fermer l'œil pendant 2 ou 3 minutes.
8. Si le médecin a prescrit le traitement pour les deux yeux, répéter la même opération pour l'autre œil. Continuer le traitement avec Mylan-Latanoprost/Timolol pendant la durée prescrite par le médecin.

L'administration de Mylan-Latanoprost/Timolol n'est pas recommandée chez l'enfant.

Surdosage :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, attendez l'heure de la dose suivante pour poursuivre le traitement. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Chez certains patients, Mylan-Latanoprost/Timolol peut provoquer une modification progressive de la couleur de l'œil en augmentant la quantité de pigment brun dans l'iris (la partie colorée de l'œil). Il peut s'écouler plusieurs mois ou plusieurs années avant que ce changement devienne apparent. Il se remarque davantage chez les patients ayant des yeux de couleur mixte : vert et brun, bleu ou gris et brun, ou jaune et brun. Le pigment brun peut s'étendre progressivement du centre vers l'extérieur de l'iris. Toutefois, l'iris entier ou des parties de l'iris peuvent paraître plus bruns. Cette modification peut être plus frappante si vous traitez un seul œil. Il est donc possible que la différence de couleur entre l'œil traité et l'œil non traité soit permanente. Votre médecin vous examinera régulièrement pour s'assurer que le médicament est efficace et voir si vos yeux ont changé de couleur. S'il observe un changement de couleur, il pourra interrompre le traitement. Il faut néanmoins savoir que les modifications déjà

survenues peuvent être irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

L'utilisation de Mylan-Latanoprost/Timolol peut également rendre les cils plus foncés, plus épais et plus longs qu'ils ne le sont normalement. Un très faible nombre de personnes pourraient constater que leurs paupières prennent une coloration plus foncée après avoir utilisé Mylan-Latanoprost/Timolol pendant un certain temps. Ces changements peuvent être plus visibles si on ne traite qu'un œil.

Lorsque vous utilisez Mylan-Latanoprost/Timolol, vous pouvez avoir la sensation d'avoir quelque chose dans l'œil. Vous pouvez avoir l'œil larmoyant et rouge. Comme avec les autres gouttes oculaires, si vous voyez trouble après avoir instillé les gouttes, attendez que cet effet disparaisse avant de conduire ou de faire fonctionner une machine. Quelques personnes traitées par Mylan-Latanoprost/Timolol ont eu une éruption cutanée.

Quelques personnes pourraient constater des changements de leur vision, parfois associés à des yeux rouges et douloureux. Ces changements ne surviennent pas toujours immédiatement après l'utilisation des gouttes, mais, s'ils surviennent, vous pourriez éprouver de la difficulté à lire ou à distinguer les petits détails. Bien que de tels changements soient improbables, s'ils devaient survenir, arrêtez le traitement et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Mylan-Latanoprost/Timolol peut aussi causer les effets secondaires suivants.

Effets secondaires fréquents : irritation des yeux, y compris une sensation de brûlure et de picotement, inflammation des paupières et douleur aux yeux, infection des voies respiratoires supérieures.

Effets sur l'organisme entier : maux de tête et éruptions cutanées, perte d'appétit, douleurs musculaires, faible taux de sucre chez les diabétiques, sécheresse des yeux, effets sur le système nerveux, dont l'anxiété, la nervosité, les étourdissements, la confusion, la désorientation, l'insomnie et les hallucinations.

Avisez votre médecin (ou votre pharmacien) si vous constatez d'autres effets indésirables, quels qu'ils soient.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	Effets sur le cœur (ex: battements irréguliers, baisse ou hausse de la pression sanguine)			✓
	On a signalé des réactions respiratoires graves associées à la prise de timolol			✓
	Réactions allergiques se manifestant par l'enflure et de la gorge, une difficulté à respirer, de l'urticaire, des démangeaisons et des éruptions cutanées.			✓
	On a constaté que les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques (comme le timolol) pouvaient causer de la faiblesse musculaire en présence de myasthénie grave ou de troubles semblables			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par Mylan-Latanoprost/Timolol.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez toujours les médicaments hors de portée des enfants.

Avant l'ouverture du flacon, le conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C/36 °F et 46 °F), à l'abri de la lumière directe. Une fois le flacon ouvert, Mylan-Latanoprost/Timolol peut être conservé à la température ambiante jusqu'à 25 °C, à l'abri de la lumière pendant 10 semaines. Conserver dans son emballage d'origine.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :

- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
- Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : le 09 octobre 2015



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca