MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrMED-LATANOPROST-TIMOLOL

Solution ophtalmique de latanoprost et de timolol

Solution, latanoprost à 50 mcg / mL et timolol à 5 mg / mL sous forme de maléate de timolol, pour usage ophtalmique

Analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ et inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

Partenaires Médicaux Génériques Inc.
1500 Don Mills Road, Suite 711
Toronto, Ontario
M3B 3K4

Date d'autorisation initiale :
02 MAI 2017

Date de révision :
21 AOÛT 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 273220

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de la plus récente autorisation

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4

4.1 Considérations posologiques 4

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.4 Administration 5

4.5 Dose omise 5

5 SURDOSAGE 5

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 6

7.1 Populations particulières 10

7.1.1 Femmes enceintes 10

7.1.2 Femmes qui allaitent 11

7.1.3 Enfants 11

8 EFFETS INDÉSIRABLES 11

8.1 Aperçu des effets indésirables 11

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 11

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 15

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 17

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 17

9.4 Interactions médicament-médicament 18

9.5 Interactions médicament-aliment 19

9.6 Interactions médicament-plante médicinale 19
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 19
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 19
10.1 Mode d'action 19
10.3 Pharmacocinétique 20
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 22
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 23
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 23
14 ÉTUDES CLINIQUES 24
14.1 Études cliniques par indication 24
15 MICROBIOLOGIE 27
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 27
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 31
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MED-LATANOPROST-TIMOLOL (latanoprost et maléate de 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 MED-LATANOPROST-TIMOLOL (l'association médicamenteuse) est indiqué.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir* 7.1.3 Enfants)**.**

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'utilisation de MED-LATANOPROST-TIMOLOL pour injection chez les personnes âgées ne serait associée à aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'association de latanoprost et de maléate de timolol est contre-indiquée 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 cardiogène;
- hypersensibilité connue à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- L'utilisation de MED-LATANOPROST-TIMOLOL peut être envisagée chez les patients qui doivent recevoir un traitement par le timolol et le latanoprost. On n'a pas pleinement évalué si l'administration de ce médicament 1 fois par jour est aussi efficace que celle du timolol 2 fois par jour et du latanoprost 1 fois par jour. Selon les résultats d'une étude clinique de courte durée, l'effet hypotensif consécutif à l'administration uniquotidienne de MED-LATANOPROST-TIMOLOL pourrait être moindre que celui observé après l'administration concomitante du timolol 2 fois par jour et du latanoprost 1 fois par jour. Pour obtenir les résultats détaillés de cet essai clinique, se reporter à la rubrique 14 **ÉTUDES CLINIQUES**.

- MED-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* 9.4 **Interactions médicament-médicament**). Par conséquent, les verres de contact doivent être retirés avant l'administration des gouttes ophtalmiques et peuvent être remis 15 minutes plus tard.
- MED-LATANOPROST-TIMOLOL ne doit pas être utilisé en première intention.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée chez l'adulte (y compris le sujet âgé) est de 1 goutte de MED-LATANOPROST-TIMOLOL dans l'œil ou les yeux atteints, 1 fois par jour.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (*voir* 7.1.3 Enfants).

4.4 Administration

Lorsqu'on fait suivre l'instillation d'une occlusion lacrymonasale ou de la fermeture des paupières pendant 2 minutes, l'absorption générale du produit est réduite. Il peut en résulter une diminution des effets indésirables généraux et une augmentation de l'activité locale.

4.5 Dose omise

Si le patient oublie une dose à l'heure habituelle, il doit attendre l'heure de la dose suivante pour poursuivre le traitement.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée sur le surdosage de MED-LATANOPROST-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 mcg/kg à des volontaires en bonne santé n'a entraîné aucun symptôme, mais celle de doses allant de 5,5 à 10 mcg/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.

En cas de surdosage de MED-LATANOPROST-TIMOLOL, le traitement doit être symptomatique.

Si MED-LATANOPROST-TIMOLOL est ingéré par accident, les renseignements qui suivent peuvent être utiles : un flacon contient 125 mcg 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Solution Association fixe de latanoprost à 50 mcg/mL et de timolol à 5 mg/mL sous forme de maléate de timolol	Chlorure de benzalkonium, hydrogénophosphate disodique anhydre, acide chlorhydrique, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium et eau pour injection. Si nécessaire, le pH de la solution est ajusté avec de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium.

MED-LATANOPROST-TIMOLOL est une solution aqueuse, stérile, isotonique, tamponnée, transparente et incolore. Une goutte contient environ 1,5 mcg de latanoprost et 150 mcg de timolol. MED-LATANOPROST-TIMOLOL est réservé à l'administration topique oculaire.

MED-LATANOPROST-TIMOLOL est offert dans un flacon distributeur ophtalmique en plastique de 5 mL muni d'un embout compte-gouttes et d'un bouchon à vis.

Chaque flacon contient 2,5 mL de MED-LATANOPROST-TIMOLOL correspondant environ à 80 gouttes de solution.

MED-LATANOPROST-TIMOLOL est offert sous forme de solution aqueuse, stérile, isotonique, tamponnée, transparente et incolore, dont le pH est d'environ 6,0 et l'osmolalité, d'environ 290 mOsmol/kg. Un millilitre contient 50 microgrammes (mcg) de latanoprost et 5 mg de timolol (6,83 mg de maléate de timolol).

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydrogénophosphate disodique anhydre et eau pour injection. Le chlorure de benzalkonium à 0,02 % est ajouté à titre d'agent de conservation. Au besoin, le pH de la solution est ajusté avec de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium.

7 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 de la cornée ou une lésion de la surface de l'épithélium cornéen (*voir* RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS).

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 pseudophaques ou du glaucome pigmentaire.

Traitements concomitants : MED-LATANOPROST-TIMOLOL peut interagir avec d'autres médicaments (*voir* 9.4 Interactions médicament-médicament). Ses effets sur la PIO ou les effets connus des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques pour usage général peuvent s'intensifier exagérément lorsque MED-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, MED-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* 4.4 Administration).

Appareil 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 MED-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 marqués de la circulation périphérique (comme les formes graves du phénomène de Raynaud ou du syndrome de Raynaud).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme c'est le cas pour les autres préparations pour usage ophtalmique, l'instillation de gouttes ophtalmiques peut causer une vision trouble passagère.

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 hypoglycémiants 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.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Le latanoprost et maléate de 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* 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

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* 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

À cause de la présence de latanoprost (analogue d'une prostaglandine) dans le produit, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre MED-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 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 MED-LATANOPROST-TIMOLOL et peuvent être remis 15 minutes après l'instillation des gouttes oculaires.

Les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques 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 kystoïde, 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 MED-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 MED-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'accentue.

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 : MED-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

Le 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.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **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.

Appareil 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 MED-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 et 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude de toxicité pour la reproduction n'a porté sur le 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 mcg/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 mcg/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 mcg/kg/jour de latanoprost par voie i.v. et les rates qui avaient reçu des doses atteignant 250 mcg/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 mcg/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 mcg/kg/jour) et une augmentation de la résorption chez la lapine (≥ 90 mcg/kg/jour). Chez la rate, l'administration d'au moins 50 mcg/kg/jour a causé chez les ratons un retard de l'ossification et celle de 500 mcg/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, voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.**

MED-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.

7.1.2 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 MED-LATANOPROST-TIMOLOL, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de MED-LATANOPROST-TIMOLOL chez l'enfant n'ont pas été établies; Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables oculaires le plus fréquemment signalés au cours des essais comparatifs et pouvant être associés au traitement associant le latanoprost et le maléate de timolol étaient les suivants : irritation oculaire (12,4 %), hyperémie de l'œil (7,4 %), troubles de la vision (6,6 %), conjonctivite (3,0 %) et trouble cornéen (3,0 %) (*voir* 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques). Les effets indésirables généraux le plus fréquemment signalés au cours des essais comparatifs et pouvant être associés au traitement associant le latanoprost et le maléate de timolol étaient les suivants : infections des voies respiratoires supérieures (6,1 %), hypertension (3,8 %), symptômes pseudo-grippaux (2,5 %) et céphalées (2,3 %) (*voir* 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des

études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Le latanoprost et maléate de timolol a été généralement bien toléré. On n'a observé aucun effet indésirable spécifique du latanoprost et maléate 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 du 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 le latanoprost et maléate 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 2 et 3.

Tableau 2 – Effets indésirables oculaires survenus chez au moins 1 % des patients[1], dans tous les groupes de traitement, selon le terme normalisé[3]

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]	1 (0,2)[1]	-
Œdème maculaire kystoïde	1 (0,3)[2]	1 (0,2)[1]	-
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)
Hyperpigmentation de l'iris	6 (1,5)	13 (3,1)	4 (1,0)
Iritis	-	1 (0,2)[1]	2 (0,5)[1]

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**
Irritation oculaire (brûlements, démangeaisons, picotements, sensation de sable ou de corps étranger dans les yeux)	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)[1]	-	-
Anomalie de la vue	26 (6,6)	29 (7,0)	22 (5,3)
Peau et annexes			
Hypertrichose[4]	9 (2,3)	6 (1,4)	2 (0,5)
Anomalie pigmentaire	1 (0,3)[1]	-	-
Séborrhée	2 (0,5)	4 (1,0)	-
Coloration anormale de la peau	1 (0,3)[1]	-	-
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)

[1] 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.
[2] Chaque patient n'est compté qu'une fois par terme normalisé.
[3] 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.
[4] Incluant l'assombrissement, l'épaississement et l'allongement des cils.

Tableau 3 – 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)[1]	-	2 (0,5)[1]
Dyspnée	2 (0,5)[1]	2 (0,5)[1]	2 (0,5)[1]
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 pseudo-grippaux	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]	1 (0,2)[1]	1 (0,2)[1]
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)[1]	2 (0,5)[1]	2 (0,5)[1]
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]	1 (0,2)[1]	1 (0,2)[1]
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)

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
Système immunitaire			
Infection	4 (1,0)	6 (1,4)	6 (1,4)
Appareil digestif			
Dyspepsie	2 (0,5)	4 (1,0)	1 (0,2)
Appareil urinaire			
Cystite Infection des voies urinaires	1 (0,3) 1 (0,3)	5 (1,2) 2 (0,5)	- 4 (1,0)

[1] 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.

[2] 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.

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 le latanoprost et maléate 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.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Latanoprost

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Troubles cardiaques	Angine instable; angine; palpitations
Troubles oculaires	Œdème maculaire; érosion de la cornée; kératite ponctuée; œdème de la cornée; pseudo-pemphigoïde de la conjonctive oculaire; trichiasis; vision trouble; modifications des cils et du duvet sur la paupière (cils plus longs et plus épais, pigmentation des cils, nombre accru de cils); réaction cutanée localisée sur la paupière; kyste de l'iris; modification du tissu périorbital et palpébral entraînant un creusement du sillon des paupières; assombrissement de l'épiderme palpébral
Infections et infestations	Kératite herpétique
Troubles digestifs	Vomissements, nausées
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Crise d'asthme aiguë, aggravation de l'asthme, asthme
Troubles cutanés et sous-cutanés	Prurit

Maléate de timolol (préparation topique)

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Troubles cardiaques	Arrêt cardiaque; insuffisance cardiaque; bloc cardiaque; bloc auriculoventriculaire; insuffisance cardiaque congestive; aggravation de l'angine de poitrine; arythmie; bradycardie; palpitations
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes
Troubles oculaires	Décollement choroïdien (consécutif à une chirurgie de filtration); érosion cornéenne; diplopie; baisse de la sensibilité cornéenne; signes et symptômes d'irritation oculaire (larmoiement, rougeur); sécheresse oculaire; ptosis; troubles de la vue, incluant vices de réfraction (en raison de l'arrêt du traitement miotique dans certains cas); vision trouble
Troubles digestifs	Fibrose rétropéritonéale; douleur abdominale; vomissements; diarrhée; sécheresse de la bouche; dysgueusie; nausées
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Œdème; asthénie; fatigue
Troubles du système immunitaire	Signes et symptômes de réactions allergiques généralisées, incluant anaphylaxie; œdème angioneurotique; urticaire; prurit; éruption cutanée localisée et généralisée

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Masquage des symptômes d'hypoglycémie chez des patients diabétiques; anorexie
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs	Myalgie; lupus érythémateux disséminé
Troubles du système nerveux	Accident vasculaire cérébral; ischémie cérébrale; aggravation des signes et des symptômes de myasthénie grave; paresthésie; somnolence; syncope
Troubles psychiatriques	Modification du comportement et perturbations psychiques, incluant confusion, hallucinations, anxiété, désorientation, nervosité, cauchemars, perte de mémoire
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Dysfonctionnement sexuel; baisse de la libido; impuissance; maladie de La Peyronie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Insuffisance respiratoire; œdème pulmonaire; bronchospasme (principalement en présence d'affection bronchospasmodique préexistante); congestion nasale
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption psoriasiforme; pseudo-pemphigoïde; poussée de psoriasis; alopécie
Troubles vasculaires	Claudication; froideur des mains et des pieds; hypotension; phénomène de Raynaud

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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions entre le 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 MED-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 des 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 le latanoprost et maléate 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 MED-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* 4.4 Administration).

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques	T	Effet additif de l'inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques sur la tension artérielle et la PIO	L'emploi concomitant de deux inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques topiques est déconseillé.
Bloqueurs des canaux calciques, médicaments provoquant une déplétion des catécholamines, inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques, antiarythmiques (dont amiodarone et quinidine), glycosides digitaliques, agents parasympathomimétiques, narcotiques, guanéthidine	T	Risque d'effets additifs entraînant une hypotension et/ou une bradycardie marquée	

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
et inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO)			
Inhibiteurs de la CYP2D6 (dont quinidine, fluoxétine et paroxétine)	É	Potentialisation de l'inhibition générale des récepteurs bêta-adrénergiques (se manifestant entre autres par une baisse de la fréquence cardiaque et une dépression fonctionnelle)	
Prostaglandines, analogues des prostaglandines et dérivés des prostaglandines	É	Élévations de la PIO suivant l'administration ophtalmique concomitante de tels agents	L'emploi concomitant de plusieurs (≥ 2) prostaglandines, analogues des prostaglandines ou dérivés des prostaglandines est déconseillé.
Thimérosal	T	Formation d'un précipité en cas d'administration concomitante	Si le patient utilise ces deux médicaments, il doit laisser s'écouler au moins 5 minutes entre chaque application.

Légende : É = étude de cas; PIO = pression intra-oculaire; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

MED-LATANOPROST-TIMOLOL se compose de deux agents : le latanoprost et le maléate de timolol. Chaque millilitre (mL) de MED-LATANOPROST-TIMOLOL contient 50 mcg 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 le latanoprost et timolol maleate 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 le latanoprost et timolol maleate, se reporter à la rubrique **14 ÉTUDES CLINIQUES**.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du latanoprost dans l'humeur aqueuse chez l'adulte

	C_{max}	T_{max}	$t_{½}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	CL	Vd
Dose unique moyenne	30 ng/mL	2 heures	2,3	206 ng·h/mL	s. o.	s. o.

Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du latanoprost dans le plasma chez l'adulte

	C_{max}	T_{max}	$t_{½}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	CL	Vd
Dose unique moyenne	29 pg/mL	5 minutes	0,3	448 pg·min/mL	7 mL/min/kg	0,16 ± 0,02 L/kg

Tableau 7 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du timolol dans l'humeur aqueuse chez l'adulte

	C_{max}	T_{max}	$t_{½}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	CL	Vd
Dose unique moyenne	1167 ng/mL	1 heure	3,9	3644 ng·h/mL	s. o.	s. o.

Tableau 8 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du timolol dans le plasma chez

l'adulte

	C_{max}	T_{max}	$t_{½}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	CL	Vd
Dose unique moyenne	≈ 1 ng/mL	10-20 minutes	≈ 6 heures	5 ng·h/mL	s. o.	s. o.

Latanoprost

Absorption : 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 d'études, 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. 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 %.

Distribution : L'acide de latanoprost a un faible volume de distribution de 0,16 L/kg.

Métabolisme : 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. La biotransformation se produit principalement dans le foie. L'acide de latanoprost n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. Les principaux métabolites étaient le 1,2-dinor et le 1, 2, 3, 4-tétranor, qui ont une activité biologique faible, voire nulle.

Élimination : L'acide de latanoprost a une clairance plasmatique de 0,40 L/h/kg et une courte demi-vie plasmatique (17 minutes). Au cours des études sur l'animal, les principaux métabolites étaient le 1,2-dinor et le 1, 2, 3, 4-tétranor, qui ont une activité biologique faible, voire nulle, et qui sont excrétés principalement dans l'urine.

Latanoprost et timolol maleate

Absorption : 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 mcg/jour).

Métabolisme : Le timolol est largement métabolisé dans le foie.

Élimination : La demi-vie plasmatique du timolol est d'environ 6 heures. Les métabolites et le timolol inchangé sont excrétés dans l'urine.

Latanoprost et timolol maleate

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

Enfants : Les différences pharmacocinétiques de MED-LATANOPROST-TIMOLOL chez cette population de patients n'ont pas été évaluées.

Personnes âgées : Les différences pharmacocinétiques de MED-LATANOPROST-TIMOLOL chez cette population de patients n'ont pas été évaluées.

Sexe : Les différences pharmacocinétiques de MED-LATANOPROST-TIMOLOL en fonction du sexe n'ont pas été évaluées.

Origine ethnique : Les différences pharmacocinétiques de MED-LATANOPROST-TIMOLOL en fonction de l'origine ethnique n'ont pas été évaluées.

Insuffisance hépatique : Aucun essai n'a été effectué pour évaluer l'influence des caractéristiques démographiques sur la pharmacocinétique de MED-LATANOPROST-TIMOLOL, en raison des difficultés propres à la mesure des concentrations du médicament après l'administration topique oculaire.

Insuffisance rénale : Aucun essai n'a été effectué pour évaluer l'influence descaractéristiques démographiques sur la pharmacocinétique du latanoprost et timolol maleate, en raison des difficultés propres à la mesure des concentrations du médicament après l'administration topique oculaire.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver le flacon non entamé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), à l'abri de la lumière. Une fois ouvert, le flacon de 5 mL peut être conservé à une température ambiante maximale de 25 °C pendant 10 semaines, à l'abri de la lumière.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

MED-LATANOPROST-TIMOLOL contient du latanoprost et du maléate de timolol.

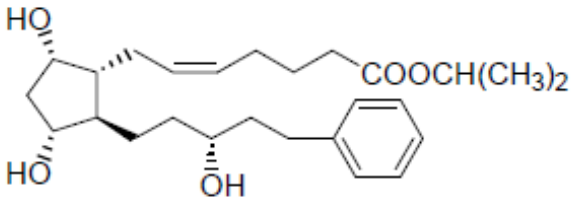
Latanoprost :

Dénomination commune : latanoprost

Noms chimiques : 1) (*Z*)-7-{(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(3*R*)-3-hydroxy-5 phénylpentyl]cyclopentyl}heptén-5-oate d'isopropyle
2) Acide 7-[3,5-dihydroxy-2-(3-hydroxy- 5-phényl)cyclopentyl]-1-méthyléthyl ester, [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]].

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{26}H_{40}O_5$ et 432,59 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Présentation physique : Huile incolore ou légèrement jaune.

Solubilité : Très soluble dans l'acétonitrile, librement soluble dans l'acétone, l'éthanol, l'acétate d'éthyle, l'isopropanol, le méthanol et l'octanol, et pratiquement insoluble dans l'eau.

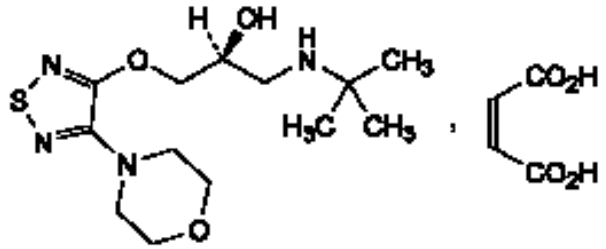
Maléate de timolol :

Dénomination commune : maléate de timolol

Nom chimique : (2S)-1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5- thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol (Z)-butenedioate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{28}N_4O_7S$ et 432,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Présentation physique : Poudre cristalline blanche ou blanc cassé

Solubilité :	Soluble dans l'eau et l'alcool, et pratiquement insoluble dans l'éther.
pH :	de 3,8 à 4,3 (en solution aqueuse à 2 %)
pKa :	9,2
Point de fusion :	de 200 à 202 °C avec décomposition

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

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.

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 du latanoprost et maléate de timolol, 1 fois par jour, de 50 mcg/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 antiglaucomateux pris avant la phase d'admission. Au moment de l'admission, les patients qui prenaient un médicament antiglaucomateux 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.

Les tableaux 10 et 11 illustrent la réduction moyenne de la PIO diurne à la fin du traitement par le latanoprost et maléate de timolol (AF) et les agents employés seuls pour l'ensemble des patients. Toutes les valeurs sont statistiquement significatives.

Tableau 9 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques ayant évalué la réduction de 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

Nº d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
004	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu, avec agent de comparaison actif	Dose fixe (le latanoprost et maléate de timolol [AF]) 1 fois par jour, latanoprost 1 fois par jour, timolol 2 fois par jour), par voie ophtalmique, 6 mois	AF : 140 Latanoprost : 147 Timolol : 149 Total : 436	64 (18-90)	196 M 240 F
005	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu, avec agent de comparaison actif	Dose fixe (le latanoprost et maléate de timolol) 1 fois par jour, latanoprost 1 fois par jour, timolol 2 fois par jour), par voie ophtalmique, 6 mois	AF : 138 Latanoprost : 140 Timolol : 140 Total : 418	62 (24-87)	215 M 203 F

Tableau 10 – Résultats de l'étude 004 quant à la réduction de 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

Paramètre d'évaluation principal	Réduction moyenne de la PIO diurne entre les traitements
Comparaison de la réduction moyenne de la PIO diurne entre les traitements	AF vs latanoprost : −1,2 mmHg ($p < 0,001$) AF vs timolol : −1,9 mmHg ($p < 0,001$)

Tableau 11 – Résultats de l'étude 005 quant à la réduction de 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

Paramètre d'évaluation principal	Réduction moyenne de la PIO diurne entre les traitements
Comparaison de la réduction moyenne de la PIO diurne entre les traitements	AF vs latanoprost : −1,0 mmHg (p = 0,02) AF vs timolol : −2,9 mmHg (p < 0,001)

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 du latanoprost et maléate de timolol par rapport à l'emploi de ses constituants seuls, comme l'illustre le tableau 12.

Tableau 12 – 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 le latanoprost et maléate de 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, le latanoprost et maléate de 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 du 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.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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 mcg/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 ratons 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 detimolol s'établissaient à 3 et 300 mcg/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 mcg/œil/jour de latanoprost et à 150 mcg/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 mcg/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 mcg/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 mcg/œil/jour pendant 52 semaines, et à des singes rhésus à des doses allant jusqu'à 20 mcg/œil pendant une période maximale de 104 semaines. Toutefois, chez les macaques de Buffon et les singes rhésus, l'administration d'à peine 2 mcg/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 mcg/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 $PGF_{2\alpha}$ et la PGE_2, 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.

Carcinogénicité

Latanoprost

Aucun pouvoir carcinogène n'a été observé chez des rongeurs après l'administration de doses orales allant jusqu'à 200 mcg/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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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 mcg/kg/jour par voie i.v. Toutefois, l'administration par voie i.v. de doses de latanoprost d'au moins 5 mcg/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 mcg/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 $F_{2\alpha}$ 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 $F_{2\alpha}$; 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 mcg 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.

Toxicologie particulière

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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. XALACOM® (solution ophtalmique, latanoprost 50 mcg/mL et timolol 5 mg/mL), contrôle de soumission 277053, Monographie de produit, BGP Pharma ULC. (21 JUILLET 2023)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]MED-LATANOPROST-TIMOLOL

Solution ophtalmique de latanoprost et de timolol

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **MED-LATANOPROST-TIMOLOL** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **MED-LATANOPROST-TIMOLOL** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on MED-LATANOPROST-TIMOLOL?

MED-LATANOPROST-TIMOLOL sert à réduire la pression intra-oculaire 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. Si la pression demeure élevée, elle peut entraîner des troubles de la vue.

Comment MED-LATANOPROST-TIMOLOL agit-il?

MED-LATANOPROST-TIMOLOL contient deux médicaments, le latanoprost et le timolol, qui font tous deux baisser la pression de l'œil.

Le latanoprost agit en stimulant l'écoulement naturel du liquide contenu dans l'œil, tandis que le timolol agit en diminuant la production de ce liquide.

Quels sont les ingrédients de MED-LATANOPROST-TIMOLOL?

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

Ingrédients non médicinaux : chlorure de benzalkonium (agent de conservation), hydrogénophosphate disodique anhydre, acide chlorhydrique, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

MED-LATANOPROST-TIMOLOL se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

MED-LATANOPROST-TIMOLOL est présenté dans un flacon distributeur ophtalmique en plastique de 5 ml avec un compte-gouttes stérile et un bouchon à vis.

N'utilisez pas MED-LATANOPROST-TIMOLOL dans les cas suivants :

- si vous avez une affection respiratoire réactionnelle, y compris :
  - l'asthme,
  - des antécédents d'asthme ou
  - une maladie pulmonaire obstructive chronique grave (inflammation des poumons);

- si vous avez un problème cardiaque (du cœur) comme :
  - une bradycardie sinusale (battements cardiaques lents),
  - la maladie du sinus (trouble du rythme cardiaque)un bloc sino-auriculaire (trouble du rythme cardiaque),
  - un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré non maîtrisé par un stimulateur cardiaque,
  - une insuffisance cardiaque manifeste ou
  - un choc cardiogène (affection grave caractérisée par l'incapacité subite du cœur à pomper suffisamment de sang);
- si vous êtes allergique au latanoprost, au timolol, au chlorure de benzalkonium, à tout autre ingrédient contenu dans le médicament ou à tout composant du contenant (*voir* **Quels sont les ingrédients de MED-LATANOPROST-TIMOLOL?)**

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser MED-LATANOPROST-TIMOLOL, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes cardiaques, dont :
  - douleurs ou un serrement dans la poitrine,
  - essoufflement ou suffocation,
  - insuffisance cardiaque ou
  - faible pression sanguine (hypotension);
- vous avez des problèmes de tension artérielle ou de thyroïde;
- vous avez une anomalie de la circulation sanguine (affection appelée « phénomène de Raynaud » ou « 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 (affection qui affaiblit les muscles);
- 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*);
- vous souffrez de photophobie (vos yeux sont sensibles à la lumière);
- vous prévoyez vous faire opérer;
- vous avez une maladie du rein ou du foie.

Autres mises en garde :

L'administration de MED-LATANOPROST-TIMOLOL n'est pas recommandée chez l'enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Votre vue pourrait être brouillée pendant une courte période juste après l'administration de MED-LATANOPROST-TIMOLOL. Vous devez ÉVITER de conduire ou d'utiliser des machines tant que votre vue n'est pas redevenue nette.

Interventions chirurgicales :
Si vous devez vous faire opérer, dites à votre professionnel de la santé que vous utilisez MED-LATANOPROST-TIMOLOL, car MED-LATANOPROST-TIMOLOL peut modifier l'effet de certains des médicaments utilisés durant l'anesthésie.

Verres de contact :

MED-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 dépôt solide s'il entre en contact avec un ingrédient (thimérosal) présent dans la plupart des solutions désinfectantes pour verres de contact.

Si vous portez des verres de contact, enlevez-les avant d'utiliser MED-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.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec MED-LATANOPROST-TIMOLOL :

Informez votre professionnel de la santé 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 médicaments utilisés pour maîtriser la tension artérielle, comme les bloqueurs des canaux calciques;
- des médicaments utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque, comme les antiarythmiques (ex. : amiodarone, quinidine);
- des médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, la fluoxétine et la paroxétine;
- des médicaments utilisés pour soulager la douleur, comme les narcotiques;
- des médicaments utilisés pour traiter les troubles cardiaques, comme les dérivés digitaliques et les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques.

MED-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 MED-LATANOPROST-TIMOLOL.

Comment MED-LATANOPROST-TIMOLOL s'administre-t-il?

Utilisez toujours MED-LATANOPROST-TIMOLOL exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.

Posologie habituelle chez l'adulte :

Déposez 1 goutte de MED-LATANOPROST-TIMOLOL dans l'œil ou les yeux atteints, 1 fois par jour.

Faire attention à ce que le compte-gouttes du flacon n'entre pas en contact avec l'œil ni avec

quoi que ce soit d'autre, 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 et une perte de la vue.

Si vous souffrez d'une affection quelconque des yeux ou devez subir une opération, consultez immédiatement votre professionnel de la santé pour savoir si vous devez continuer d'utiliser MED-LATANOPROST-TIMOLOL.

Suivre les étapes suivantes afin d'administrer MED-LATANOPROST-TIMOLOL correctement :
On doit procéder à une inspection visuelle du mélange (solution) pour en déterminer la limpidité, et déceler la présence de particules, d'un précipité, d'une décoloration, ou d'une fuite avant l'administration, dès que la solution et son contenant le permettent. Il ne faut pas utiliser le produit si la solution est brouillée, ou en présence de particules, de décoloration ou de fuite.

1. Avant d'utiliser ce médicament pour la première fois, s'assurer que le témoin d'intégrité est intact.

2. 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.

3. Enlever le bouchon protecteur qui recouvre le flacon en le tournant.

4. Retirer le témoin d'intégrité du flacon.

5. Avec l'index, tirer délicatement la paupière inférieure de l'œil affecté vers le bas afin de créer une poche pour recevoir la goutte

6. Placez l'embout du flacon près de l'œil, mais sans que ce dernier ne touche à votre œil.

7. Presser doucement le flacon pour faire tomber une seule goutte dans cette poche. Ensuite relâcher la paupière inférieure.

8. Une fois la goutte de MED-LATANOPROST-TIMOLOL instillée, fermez l'œil et appuyez dans le coin de l'œil avec un doigt pendant 2 minutes. Ceci empêchera MED-LATANOPROST-TIMOLOL de pénétrer dans le reste de votre organisme.

9. Si le médecin a prescrit le traitement pour les deux yeux, répéter la même opération pour l'autre œil.

10. Replacez le bouchon protecteur interne sur le flacon.

MED-LATANOPROST-TIMOLOL doit être utilisé jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

MED-LATANOPROST-TIMOLOL n'est pas recommandé chez les enfants.

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez utilisé ou reçu une trop grande quantité de MED-LATANOPROST-TIMOLOL, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Si vous oubliez une dose, attendez l'heure de la dose suivante pour poursuivre le traitement. Ne doublez pas la dose pour compenser votre oubli. Si vous instillez trop de gouttes, vous risquez d'irriter votre œil.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MED-LATANOPROST-TIMOLOL?

Lorsque vous utilisez MED-LATANOPROST-TIMOLOL, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Modification de la couleur de l'œil
- Allongement des cils
- Kyste de l'iris
- Sensation d'avoir quelque chose dans l'œil
- Rougeur de l'œil
- Vision trouble
- Éruption cutanée
- Douleur à l'œil
- Irritation de l'œil (p. ex. sensation de brûlure ou de picotement)
- Inflammation de la paupière

- Infection des voies nasales, des sinus et/ou de la gorge
- Maux de tête
- Diminution de l'appétit
- Vomissements
- Nausées
- Douleur musculaire
- Douleur articulaire
- Douleur à la poitrine
- Battements cardiaques rapides ou irréguliers
- Asthme
- Baisse du taux de sucre sanguin chez les diabétiques
- Sécheresse de l'œil
- Anxiété
- Nervosité
- Étourdissements
- Confusion
- Désorientation
- Insomnie
- Hallucinations

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
RARE			
Battements cardiaques irréguliers			✓
Hypertension (hausse de la pression sanguine) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou perte de conscience, douleur ou serrement à la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleutée des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Hypotension (baisse de la pression sanguine) : étourdissements, perte de conscience, vertiges, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (les symptômes peuvent se manifester au moment de se lever d'une position assise ou allongée)			✓
Réactions respiratoires graves			✓
Hypersensibilité (réactions allergiques) : enflure de la bouche et de la gorge, difficulté à respirer, urticaire, démangeaisons, éruptions cutanées			✓
Faiblesse musculaire : aggravation de la faiblesse musculaire en présence de myasthénie grave ou de troubles semblables			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Avant l'ouverture du flacon, conservez MED-LATANOPROST-TIMOLOL au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Une fois le flacon ouvert, MED-LATANOPROST-TIMOLOL peut être conservé à la température ambiante jusqu'à 25 °C.

Conservez à l'abri de la lumière.

MED-LATANOPROST-TIMOLOL doit être utilisé dans les 10 semaines suivant l'ouverture du flacon. Mettre au rebut le flacon et/ou son contenu non utilisé au bout de 10 semaines.

Ne pas utiliser MED-LATANOPROST-TIMOLOL après la date de péremption imprimée sur le flacon.

Pour en savoir plus sur MED-LATANOPROST-TIMOLOL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou peut être obtenu en composant le 1-416-444-4467.

Le présent feuillet a été rédigé par Partenaires Médicaux Génériques Inc.

Dernière révision : 21 AOÛT 2023