

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 juillet 2014

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

Boîte de 1 flacon de 2,5 ml (CIP : 34009 357 602 5 8)

Boîte de 3 flacons de 2,5 ml (CIP : 34009 357 603 1 9)

Laboratoire PFIZER

DCI	Latanoprost, timolol
Code ATC (année)	S01ED51 (antiglaucomeux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Réduction de la pression intra-oculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	11 septembre 2001 (reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013	
	S	Organes sensoriels
	S01	Médicaments ophtalmiques
	S01E	Agents antiglaucomateux et myotiques
	S01ED	Agents bêta-bloquants
	S01ED51	Timolol en association

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/08/2007 (JO du 15/04/2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Réduction de la pression intra-oculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des données cliniques d'efficacité issues de la littérature :

- trois études ayant comparé l'association fixe latanoprost/timolol à chacun des constituants de l'association administrés en monothérapie^{1,2,3},
- une étude ayant comparé l'association fixe latanoprost/timolol à un analogue des prostaglandines⁴,
- une étude ayant comparé l'association fixe latanoprost/timolol à une autre association fixe dorzolamide/timolol⁵.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil d'efficacité connu de l'association fixe latanoprost/timolol.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/07/2008 au 04/06/2011).

- Ces données ont conduit à la modification du RCP dans les rubriques « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Effets indésirables », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » et « Grossesse et allaitement ».

Ces modifications concernent, notamment, le risque d'effets systémiques cardiovasculaires et respiratoires (en particulier chez les patients ayant un asthme ou une BPCO), le risque d'hypoglycémie et d'affections oculaires telles que : kératite herpétique, kyste irien, photophobie et modifications périorbitaires et palpébrales suite à l'enfoncement du sillon de la paupière (voir en annexe le tableau comparatif des deux dernières versions du RCP).

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2013), XALACOM a fait l'objet de 98.641 prescriptions (dont 27 % des prescriptions pour la boîte de 1 flacon et 73 % pour la boîte de 3 flacons).

04.4 Stratégie thérapeutique

Le traitement du glaucome repose principalement sur le traitement de l'hypertonie oculaire qui lui est généralement associée. Ce traitement est, dans la plupart des cas, médical, prescrit « à vie »

¹ Higginbotham EJ et al. Fixed combination of latanoprost and timolol vs individual components for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized, double-masked study. Arch Ophthalmol 2010;128:165-72

² Palmberg P et al. A 12-week, randomized, double-masked study of fixed combination latanoprost/timolol versus latanoprost or timolol monotherapy. Eur J Ophthalmol 2011; 20:708-18

³ Varma R et al. Using diurnal intraocular pressure fluctuation to assess the efficacy of fixed-combination latanoprost/timolol versus latanoprost or timolol monotherapy. Br J Ophthalmol 2010;94:80-4

⁴ Mesci C, N. Aydin and H.H. Erbil. Twenty-four-hour intraocular pressure control with latanoprost-timolol-fixed combination versus bimatoprost in patients who switched from timolol. J Glaucoma 2011; 20:477-81.

⁵ Miglior S et al. Efficacy and safety of fixed combinations of latanoprost/timolol and dorzolamide/timolol in open-angle glaucoma or ocular hypertension. Eye (Lond) 2010; 24:1234-42.

et ne doit pas être interrompu inopinément. Le choix se fait essentiellement en fonction des contre-indications et des effets indésirables de chacune des classes thérapeutiques.

De nombreux médicaments sont disponibles, sous forme locale ou générale, agissant selon des mécanismes différents :

- diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse :
 - bêtabloquants,
 - agonistes alfa-2 adrénergiques,
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
 - adrénaline et composés adrénaliniques,
 - myotiques et parasymphomimétiques,
 - analogues de prostaglandines.

Les collyres bêtabloquants et les analogues de prostaglandines sont prescrits en première intention.

Il est possible d'associer plusieurs collyres hypotonisants, sans dépasser en règle une trithérapie. Dans le cadre d'une bithérapie, un analogue de prostaglandine et un bêtabloquant peuvent être associés si l'un ou l'autre s'est révélé insuffisamment efficace ou inefficace en monothérapie de première intention.

Les autres classes de collyres hypotonisants sont prescrites :

- soit en première intention, en monothérapie, en cas de contre-indication aux bêtabloquants et aux analogues de prostaglandines ;
- soit en deuxième intention, en monothérapie ou en association aux bêtabloquants ou aux analogues de prostaglandines lorsque ceux-ci n'ont pas une efficacité suffisante,

Dans certains cas non jugulables par le traitement topique, ce dernier, peut être associé à l'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, par voie générale. En effet, les effets indésirables fréquents et invalidants de l'acétazolamide (acidose métabolique, hypokaliémie, lithiase rénale) en limitent son utilisation.

Les conservateurs présents dans les collyres multidoses peuvent induire, du fait d'une administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire. Actuellement, peu de collyres antiglaucomateux sans conservateur sont disponibles. En 2009, l'EMA a publié une recommandation pour inciter les firmes pharmaceutiques à développer des traitements ophtalmiques sans conservateur du fait de leur mauvaise tolérance oculaire⁶. L'European Glaucoma Society⁷ recommande les collyres sans conservateur plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire. Elle considère toutefois que l'élément le plus important à prendre en compte est le profil de tolérance globale du médicament.

Dans les cas les plus graves, la chirurgie peut s'imposer dès le diagnostic mais le traitement chirurgical s'adresse généralement aux patients en échec du traitement médical. La chirurgie est préférée lorsque le glaucome est évolué ou lorsque le sujet est jeune. La trabéculoplastie au laser peut être utilisée après échec du traitement médicamenteux et avant d'envisager la chirurgie.

⁶ EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. 8 déc 2009

⁷ European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes. 3^{ème} édition 2009. Edition Dogma.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17/09/2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le glaucome est une pathologie sévère pouvant entraîner la cécité.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications de la maladie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques. Ce médicament est un médicament de seconde intention après échec d'un collyre bêta-bloquant ou d'un analogue des prostaglandines.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XALACOM reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

1 06 ANNEXE

2 Tableau comparatif des deux dernières versions du RCP du 4 février 2008 et du 11 septembre 2013

3

XALACOM 50 microgrammes/ml + 5mg/ml, collyre en solution	
Dernière version soumise (04 février 2008)	Version en vigueur (11 septembre 2013)
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	
XALACOM collyre en solution	XALACOM 50 microgrammes/ml + 5mg/ml, collyre en solution
2. COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE	
Latanoprost.....50 microgrammes Timolol.....5,00 mg Sous forme de maléate de timolol.....6,80 mg Pour 1 ml. <u>Excipient</u> : le chlorure de benzalkonium est utilisé comme conservateur. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Latanoprost.....50 microgrammes Timolol.....5,00 mg Sous forme de maléate de timolol.....6,80 mg Pour 1 ml. <u>Excipient</u> : le chlorure de benzalkonium, 200 microgrammes/ml est utilisé comme conservateur. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	
4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie recommandée chez les adultes (y compris le sujet âgé)</u> La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s) une fois par jour. En cas d'oubli, le traitement doit être poursuivi normalement par l'instillation suivante. La dose ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s). <u>Administration</u> Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre et peuvent être remises 15 minutes après (voir rubrique 4.4).	4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie recommandée chez les adultes (y compris le sujet âgé)</u> La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s) une fois par jour. En cas d'oubli, le traitement doit être poursuivi normalement par l'instillation suivante. La dose ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s). <u>Administration</u> Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre et peuvent être remises 15 minutes après (voir rubrique 4.4).

Utilisation chez les enfants et les adolescents Chez les enfants et les adolescents, l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies.	En cas d'utilisation concomitante de plusieurs produits ophtalmiques à usage local, les instillations des différents produits doivent être espacées d'au moins cinq minutes. L'occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique. Il en résulte une réduction des effets indésirables systémiques et une augmentation de l'activité locale. Utilisation chez les enfants et les adolescents Chez les enfants et les adolescents, l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies.
4.3 CONTRE-INDICATIONS	
XALACOM est contre-indiqué chez les patients présentant : - Des pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère. - Une bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré, insuffisance cardiaque confirmée, choc cardiogénique. - Une hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients du médicament.	XALACOM est contre-indiqué chez les patients présentant : - Des pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère. - Une bradycardie sinusale, une maladie du sinus coronarien, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré non contrôlé par un pace-maker, une insuffisance cardiaque confirmée, un choc cardiogénique. - Une hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients du médicament.
4.4. MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI	
Effets systémiques Comme tout agent ophtalmique appliqué localement, XALACOM peut avoir un passage systémique. Du fait de la présence de timolol, composant bêta-adrénergique, des effets indésirables cardiovasculaires et pulmonaires identiques à ceux rencontrés avec les bêtabloquants administrés par voie systémique, peuvent se produire. L'insuffisance cardiaque doit être contrôlée avant le début du traitement par le timolol. Chez les patient ayant des antécédents cardiaques sévères, les signes d'insuffisance cardiaque doivent être recherchés et la fréquence cardiaque doit être contrôlée. Chez les patients asthmatiques, des manifestations	Effets systémiques Comme tout agent ophtalmique appliqué localement, XALACOM a un passage systémique. Du fait de la présence de timolol, composant bêta-adrénergique, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les agents bloquants bêta-adrénergiques administrés par voie systémique, peuvent se produire. La fréquence des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique locale est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportés après administration de maléate de timolol. Des manifestations cardiaques à l'origine de rares décès en rapport avec une insuffisance cardiaque, ont également été rapportées.

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

Les bêta-bloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie et entraîner une aggravation d'un angor de Prinzmetal, des troubles circulatoires sévères (centraux et périphériques) et une hypotension.

Troubles cardiaques

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

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

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

Troubles vasculaires

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

Troubles respiratoires

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

<u>Réactions anaphylactiques</u> Les patients, traités par bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à différents allergènes, peuvent ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées dans le traitement des réactions anaphylactiques.	semble supérieur au risque potentiel. <u>Hypoglycémie/Diabète</u> Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable dans la mesure où les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes d'une hypoglycémie aiguë. Les bêta-bloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie. <u>Maladies cornéennes</u> Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence. <u>Autres agents bêta-bloquants</u> L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus des bêta-bloquants systémiques peuvent être majorés en cas d'administration de timolol à des patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie orale. La réponse de ces patients doit être surveillée attentivement. L'utilisation concomitante de deux agents bloquants bêta-adrénergiques n'est pas recommandée (voir la rubrique 4.5). <u>Réactions anaphylactiques</u> Les patients, traités par bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à différents allergènes, peuvent être plus réactifs à des administrations répétées de tels allergènes et ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées dans le traitement des réactions anaphylactiques. <u>Décollement choroïdien</u> Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (ex: timolol, acétazolamide). <u>Anesthésie chirurgicale</u> Les bêta-bloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des
---	--

Traitement concomitant

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

- L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquants par voie systémique peuvent être majorés en cas d'administration de XALACOM à des patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie orale.

- L'utilisation concomitante; de deux bêta-bloquants ou de deux prostaglandines par voie oculaire n'est pas recommandée.

Effets oculaires

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

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

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

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

agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit du timolol.

Traitement concomitant

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

L'utilisation concomitante; de deux bêta-bloquants ou de deux prostaglandines par voie oculaire n'est pas recommandée.

Effets oculaires

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

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

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

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

irienne.

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

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

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

Des cas d'œdème maculaire, notamment d'œdème maculaire cystoïde, ont été rapportés au cours du traitement par le latanoprost. Il s'agissait principalement de patients aphaques ou pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou de patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. De ce fait, XALACOM doit être utilisé avec précautions chez ces patients.

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

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

irienne.

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

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

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

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

Des cas d'œdème maculaire, notamment d'œdème maculaire cystoïde, ont été rapportés au cours du traitement par le latanoprost. Il s'agissait principalement de patients aphaques ou pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou de patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. De ce fait, XALACOM doit être utilisé avec précautions chez ces patients.

Utilisation de lentilles de contact Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation de XALACOM et peuvent être remises en place 15 minutes après.	Utilisation de lentilles de contact XALACOM contient du chlorure de benzalkonium, couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques. Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium peut causer des kératopathies ponctuées superficielles et/ou kératopathies ulcéraives toxiques ainsi qu'une irritation oculaire. Une surveillance étroite est nécessaire lors de l'utilisation fréquente ou prolongée de XALACOM chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne. Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation de XALACOM et peuvent être remises en place 15 minutes après (voir rubrique 4.2).
4.5 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS	
Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été menée avec XALACOM. Des élévations paradoxales de la pression intraoculaire ont été rapportées suite à l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues de prostaglandines. Par conséquent, l'utilisation de deux ou plus de deux prostaglandines, analogues de prostaglandine, ou dérivés de prostaglandine n'est pas recommandée. L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquants par voie systémique peuvent être potentialisés quand XALACOM est administré aux patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie orale, et l'utilisation de deux ou plus de deux agents bêta-bloquants locaux n'est pas	Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été menée avec XALACOM. Des élévations paradoxales de la pression intraoculaire ont été rapportées suite à l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues de prostaglandines. Par conséquent, l'utilisation de deux ou plus de deux prostaglandines, analogues de prostaglandine, ou dérivés de prostaglandine n'est pas recommandée. Un effet additif, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie, peut être observé lors de l'administration simultanée de solution ophtalmique de bêta-bloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'antiarythmiques (notamment l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasymphomimétiques, de guanéthidine administrés par voie générale. Une potentialisation de l'effet bêta-bloquant systémique (par exemple : diminution du rythme cardiaque, dépression) a été rapportée lors de l'association de traitements inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple : quinidine, fluoxétine, et paroxétine) et de timolol. L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquants par voie systémique peuvent être potentialisés quand XALACOM est administré aux patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie orale, et l'utilisation de deux ou plus de deux agents bêta-bloquants locaux n'est pas

recommandée. Une mydriase a été occasionnellement rapportée lorsque le timolol est administré avec l'épinéphrine. Des effets additifs type hypotension, et/ou bradycardie marquée peuvent survenir lors d'une administration concomitante de collyres contenant du timolol et d'antagonistes du calcium oraux, de guanéthidine ou de bêta-bloquants, d'antiarythmiques, de glycosides digitaliques ou de parasymphomymétiques. La poussée hypertensive réactionnelle survenant lors de l'arrêt brutal de la clonidine peut être majorée en cas d'administration de bêta-bloquants. Les bêta-bloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Ils peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).	recommandée. Une mydriase a été occasionnellement rapportée lorsque les bêta-bloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante. La poussée hypertensive réactionnelle survenant lors de l'arrêt brutal de la clonidine peut être majorée en cas d'administration de bêta-bloquants. Les bêta-bloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Ils peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).
4.6 GROSSESSE ET ALLAITEMENT	
<u>Grossesse</u> <u>Latanoprost :</u> Il n'y a pas de données relatives à l'utilisation du latanoprost chez la femme enceinte. Chez l'animal, les études ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. <u>Timolol :</u> Des études épidémiologiques contrôlées utilisant des bêta-bloquants par voie systémique n'ont pas montré d'effets malformatifs mais des effets pharmacologiques tels que des bradycardies ont été observés chez le fœtus ou le nouveau-né.	<u>Fertilité</u> Il n'a pas été mis en évidence que le latanoprost ou le timolol pouvaient avoir un impact sur la fertilité masculine ou féminine dans les études animales. <u>Grossesse</u> <u>Latanoprost :</u> Il n'y a pas de données relatives à l'utilisation du latanoprost chez la femme enceinte. Chez l'animal, les études ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. <u>Timolol :</u> Il n'y a aucune donnée adéquate sur l'utilisation de timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2. Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais démontrent un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêta-bloquants sont administrés par la voie orale. De plus, les signes et les symptômes d'un effet bêta-bloquant (par exemple : bradycardie, hypotension,

Par conséquent, XALACOM ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse (voir rubrique 5.3). Allaitement Le timolol est excrété dans le lait maternel. Le latanoprost et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel. Par conséquent, XALACOM ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.	détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêta-bloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si XALACOM est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né devrait être surveillé attentivement pendant les premiers jours de vie. Par conséquent, XALACOM ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse (voir rubrique 5.3). Allaitement Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol contenues dans les collyres, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à produire les symptômes cliniques des bêta-bloquants chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique voir la rubrique 4.2. Le latanoprost et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel. Par conséquent, XALACOM ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.
4.8. EFFETS INDESIRABLES	
Pour le latanoprost, la majorité des effets indésirables se rapporte au système oculaire. Lors de la phase d'extension des études pivots XALACOM, 16 à 20% des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne, qui peut être permanente. Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur 5 ans, 33% des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne (voir rubrique 4.4). D'autres effets indésirables oculaires sont généralement passagers et surviennent à l'administration de la dose. Pour le timolol, les effets indésirables les plus graves sont de nature systémique, incluant bradycardie, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bronchospasme et réactions allergiques. Les effets indésirables liés au traitement et observés dans les essais cliniques	Pour le latanoprost, la majorité des effets indésirables se rapporte au système oculaire. Lors de la phase d'extension des études pivots XALACOM, 16 à 20% des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne, qui peut être permanente. Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur 5 ans, 33% des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne (voir rubrique 4.4). D'autres effets indésirables oculaires sont généralement passagers et surviennent à l'administration de la dose. Pour le timolol, les effets indésirables les plus graves sont de nature systémique, incluant bradycardie, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bronchospasme et réactions allergiques. Comme d'autres médicaments ophtalmiques utilisés par voie locale, le timolol est absorbé dans la circulation générale. Cela peut entraîner des effets indésirables semblables à ceux des bêta-bloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique est inférieure par rapport à une administration systémique. Les effets indésirables attendus incluent les effets observés avec la classe des bêta-bloquants ophtalmiques. Les effets indésirables liés au traitement et observés dans les essais cliniques

avec XALACOM sont listés ci-dessous.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et très rares ($< 1/10000$).

Affections du système nerveux

Peu fréquent : céphalées.

Affections oculaires

Très fréquent : augmentation de la pigmentation de l'iris.

Fréquent : irritation oculaire (notamment picotements, sensation de brûlure et démangeaison), douleur oculaire.

Peu fréquent : hyperhémie oculaire, conjonctivite, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale, blépharite, atteinte cornéenne.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption cutanée, prurit.

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

Pour le latanoprost :

Affections du système nerveux

Etourdissement.

Affections oculaires

Modification des cils et du duvet palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre), kératite ponctuée superficielle, œdème péri-orbitaire, iritis/uvéite, œdème maculaire (chez les patients aphaques ou pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure

avec XALACOM sont listés ci-dessous.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et très rares ($< 1/10000$).

Affections du système nerveux

Peu fréquent : céphalées.

Affections oculaires

Très fréquent : augmentation de la pigmentation de l'iris.

Fréquent : irritation oculaire (notamment picotements, sensation de brûlure et démangeaison), douleur oculaire.

Peu fréquent : hyperhémie oculaire, conjonctivite, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale, blépharite, atteinte cornéenne.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption cutanée, prurit.

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

Pour le latanoprost :

Infections et infestations

Kératite herpétique.

Affections du système nerveux

Etourdissement.

Affections oculaires

Modification des cils et du duvet palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre), kératite ponctuée superficielle, œdème péri-orbitaire, iritis/uvéite, œdème maculaire (chez les patients aphaques ou pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure

ou chez les patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire), sécheresse oculaire, kératite, œdème cornéen et ulcération cornéenne, cils mal orientés engendrant parfois une irritation oculaire.

Affections cardiaques

Aggravation de l'angine de poitrine chez des patients présentant une pathologie angineuse pré-existante, palpitations.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Asthme, aggravation de l'asthme, dyspnée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Coloration plus foncée des paupières.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Douleur articulaire, douleur musculaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Douleurs thoraciques.

Pour le timolol :

Affections du système immunitaire

Signes et symptômes de réactions allergiques systémiques notamment angio-œdème, urticaire, rash localisé ou généralisé.

Affections psychiatriques

Dépression, perte de mémoire, baisse de libido, insomnie, cauchemars.

ou chez les patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire), sécheresse oculaire, kératite, œdème cornéen et ulcération cornéenne, cils mal orientés engendrant parfois une irritation oculaire, kyste irien, photophobie, modifications périorbitaires et palpébrales suite à l'enfoncement du sillon de la paupière.

Affections cardiaques

Aggravation de l'angine de poitrine chez des patients présentant une pathologie angineuse pré-existante, palpitations.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Asthme, aggravation de l'asthme, dyspnée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Coloration plus foncée des paupières.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Douleur articulaire, douleur musculaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Douleurs thoraciques.

Pour le timolol :

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques systémiques notamment angio-œdème, urticaire, rash localisé ou généralisé, prurit, réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypoglycémie.

Affections psychiatriques

Insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire.

Affections du système nerveux

Etourdissement, paresthésies, ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, syncope.

Affections oculaires

Signes et symptômes d'irritation oculaire notamment kératite, baisse de la sensibilité cornéenne et sécheresse oculaire, troubles de la vision notamment troubles de la réfraction (dus à l'arrêt du traitement myotique dans certains cas), diplopie, ptosis, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante du glaucome).

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Acouphènes.

Affections cardiaques

Palpitations, arythmie, bradycardie, arrêt cardiaque, troubles de la conduction cardiaque (bloc), insuffisance cardiaque congestive.

Affections vasculaires

Hypotension, syndrome de Raynaud, refroidissement des extrémités.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Bronchospasme (principalement chez les patients présentant une pathologie bronchospastique pré-existante), dyspnée, toux.

Affections gastro-intestinales

Nausée, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Alopécie, rash psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis.

Affections du système nerveux

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

Affections oculaires

Signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple : brûlure, picotement, démangeaison, larmoiement, rougeur), blépharite, kératite, troubles de la vision et décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (voir section 4.4), baisse de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire, érosion cornéenne, ptosis, diplopie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Acouphènes.

Affections cardiaques

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

Affections vasculaires

Hypotension, syndrome de Raynaud, refroidissement des extrémités.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Bronchospasme (principalement chez les patients présentant une pathologie bronchospastique pré-existante), dyspnée, toux.

Affections gastro-intestinales

Dysgueusie, nausée, dyspepsie, diarrhée, bouche sèche, douleurs abdominales, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Alopécie, rash psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, rash cutané.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Troubles généraux et anomalies au site d'administration Asthénie/fatigue, douleurs thoraciques, oedèmes.	Myalgie. <u>Affections des organes de reproduction et du sein</u> Trouble sexuel, baisse de la libido. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Asthénie/fatigue. Des cas de calcification de la cornée ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez des patients présentant des lésions importantes de la cornée.
8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE	
• 357 602.5 : 2,5 ml en flacon compte-gouttes (PE), boîte de 1. • 357 603.1 : 2,5 ml en flacon compte-gouttes (PE), boîte de 3.	• 357 602-5 ou 34009 357 602 5 8 : 2,5 ml en flacon compte-gouttes (PE), boîte de 1. • 357 603-1 ou 34009 357 603 1 9 : 2,5 ml en flacon compte-gouttes (PE), boîte de 3.
9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DERENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION	
11 septembre 2001 / 13 juillet 2007	11 septembre 2001 / 13 juillet 2007/ 15 décembre 2010
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE	
4 février 2008	11 septembre 2013