

MENTIONS LEGALES LONGUES
XALACOM, COLLYRE EN SOLUTION

DÉNOMINATION : XALACOM[®], collyre en solution. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Latanoprost : 50 microgrammes, Timolol : 5,00 mg, sous forme de maléate de timolol 6,80 mg, pour 1 ml. Excipient : le chlorure de benzalkonium est utilisé comme conservateur. Pour la liste complète des excipients, voir Liste des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Collyre en solution. La solution est limpide et incolore. **DONNEES CLINIQUES.** • **Indications thérapeutiques :** Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement. • **Posologie et mode d'administration :** Posologie recommandée chez les adultes (y compris le sujet âgé) : 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). Administration : Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre et peuvent être remises 15 minutes après. 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. Utilisation chez les enfants et les adolescents : Chez les enfants et les adolescents, l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies. **CTJ :** 0,78 € (boîte de 1), 0,71 € (boîte de 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. • **Mises en garde spéciales et précautions 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 bêta-bloquants administrés par voie systémique, peuvent se produire. L'insuffisance cardiaque doit être contrôlée avant le début du traitement par le timolol. Chez les patients 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 respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées 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. Réactions anaphylactiques : 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. Traitement concomitant : - Des interactions du timolol avec d'autres médicaments ont été décrites (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). - 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 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

MENTIONS LEGALES LONGUES

XALACOM, COLLYRE EN SOLUTION

documentée portant sur l'efficacité du latanoprost dans les glaucomes inflammatoires, néovasculaires, 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 précaution 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.

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.

• **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été menée avec XALACOM. Des élévations paradoxales de la pression intraoculaire ont été rapportées suite à l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues de prostaglandines. Par conséquent, l'utilisation de deux ou plus de deux prostaglandines, analogues de prostaglandine, ou dérivés de prostaglandine n'est pas recommandée. 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 de 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 parasympathomimétiques. 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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

• **Grossesse et Allaitement :** Grossesse : *Latanoprost* : Il n'y a pas de données relatives à l'utilisation du latanoprost chez la femme enceinte. Chez l'animal, les études ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction (voir Données de sécurité précliniques). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. *Timolol* : 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. Par conséquent, XALACOM ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. (voir Données de sécurité précliniques). 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.

• **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Une instillation de collyre peut être suivie de troubles transitoires de la vue. Tant que ceux-ci ne sont pas résolus, les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines.

• **Effets indésirables :** Pour le latanoprost, la majorité des effets indésirables se rapporte au système oculaire. Lors de la phase d'extension des études pivots XALACOM, 16 à 20% des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne, qui peut être permanente. Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur 5 ans, 33% des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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 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,

MENTIONS LEGALES LONGUES

XALACOM, COLLYRE EN SOLUTION

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/uvéïte, 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 la libido, insomnie, cauchemars. **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. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Asthénie/fatigue, douleurs thoraciques, œdème. • **Surdosage :** Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage de XALACOM. Les symptômes d'un surdosage de timolol par voie systémique sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme et arrêt cardiaque. Si de tels symptômes apparaissent, le traitement devrait être symptomatique. Des études ont montré que le timolol n'est pas facilement dialysable. En cas de surdosage de latanoprost, en dehors d'une irritation oculaire et d'une hyperhémie conjonctivale, aucun autre effet indésirable oculaire ou systémique n'a été rapporté. En cas d'ingestion accidentelle de latanoprost, les informations suivantes peuvent être utiles : traitement par lavage gastrique si nécessaire et traitement symptomatique. Le latanoprost est largement métabolisé lors du premier passage hépatique. Une perfusion intraveineuse de 3 microgrammes/kg chez le volontaire sain n'a entraîné aucun symptôme, par contre, une dose de 5,5–10 microgrammes/kg a entraîné des nausées, des douleurs abdominales, des vertiges, une fatigue, des bouffées de chaleur et des sueurs. Ces effets étaient légers et modérés et ont disparu sans traitement, dans les 4 heures suivant la fin de la perfusion. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** • **Propriétés pharmacodynamiques.** Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquant ophtalmique – timolol, en association. Code ATC : S01ED51. **Mécanisme d'action :** XALACOM associe deux composants : le latanoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants diminuent la pression intraoculaire élevée (PIO) par différents mécanismes d'action. L'effet combiné entraîne une diminution supplémentaire de la pression intraoculaire comparée à celle obtenue lors de l'administration de chaque composant seul. Le latanoprost, analogue de la prostaglandine F₂α, est un agoniste sélectif des récepteurs FP des prostanoïdes qui diminue la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Le principal mécanisme d'action est l'augmentation de l'écoulement par la voie uvéo-sclérale. De plus, une augmentation de la facilité d'écoulement (diminution de la résistance à l'écoulement par la voie trabéculaire) a été notée chez l'homme. Le latanoprost n'a pas d'effet significatif sur la production de l'humeur aqueuse, sur la barrière hémato-aqueuse ou sur la circulation sanguine intraoculaire. Après un traitement chronique par le latanoprost chez le singe ayant auparavant subi une chirurgie extracapsulaire du cristallin, aucune lésion des vaisseaux sanguins rétinien n'a été mise en évidence par angiographie à la fluorescéine. Un traitement à court terme par le latanoprost n'a pas induit de fuite de la fluorescéine dans le segment postérieur de l'œil de patients pseudophaques. Le timolol est un agent bloquant les récepteurs adrénergiques bêta-1 et bêta-2 (non-sélectif), n'ayant ni effet sympathomimétique intrinsèque significatif, ni effet dépresseur cardiaque direct, ni effet de stabilisant de membrane. Le timolol abaisse la pression intraoculaire en diminuant la formation de l'humeur aqueuse dans l'épithélium ciliaire. Le mécanisme d'action précis n'est pas clairement établi mais l'inhibition de l'augmentation de la synthèse

MENTIONS LEGALES LONGUES

XALACOM, COLLYRE EN SOLUTION

d'AMP cyclique engendrée par la stimulation bêta-adrénergique endogène est probable. Il n'a pas été prouvé que le timolol affecte de façon significative la perméabilité de la barrière hémato-aqueuse aux protéines plasmatiques. Chez le lapin, le timolol est resté sans effet sur le flux sanguin oculaire local après un traitement chronique. Effets pharmacodynamiques : Effets cliniques : Dans les études de recherche de doses, XALACOM a entraîné une diminution significativement plus importante de la pression intraoculaire moyenne diurne comparé au latanoprost et au timolol administré une fois par jour en monothérapie. Dans deux études cliniques contrôlées, en double insu et d'une durée de six mois, l'effet de XALACOM sur la pression intraoculaire a été comparé à celui d'une monothérapie de latanoprost et de timolol, chez les patients ayant une pression intraoculaire d'au moins 25 mm Hg. Après une période de 2 à 4 semaines de traitement par timolol (entraînant une diminution moyenne de la pression intraoculaire de 5 mm Hg par rapport à l'inclusion), des baisses supplémentaires de la pression intraoculaire moyenne diurne de 3,1; 2,0 et 0,6 mm Hg, ont été respectivement observées après 6 mois de traitement par XALACOM, latanoprost et timolol (deux fois par jour). L'effet s'est maintenu pendant la phase ouverte d'extension à 6 mois de ces études. Les données existantes suggèrent qu'une administration le soir pourrait être plus efficace pour baisser la PIO qu'une administration le matin. Toutefois, pour décider d'une administration le matin ou le soir, il convient de prendre suffisamment en considération le mode de vie des patients et leur possibilité d'adhésion au traitement. On doit garder à l'esprit qu'en cas d'efficacité insuffisante avec l'association fixe, les résultats d'études montrent que l'utilisation de l'association concomitante de timolol deux fois par jour et de latanoprost 1 fois par jour peut être encore efficace. L'effet de XALACOM débute dans l'heure qui suit l'administration, et un effet maximal est observé au bout de 6 à 8 heures. Lors d'administrations répétées, la diminution de la pression intraoculaire se maintient jusqu'à 24 heures après l'instillation. • **Propriétés pharmacocinétiques** : Latanoprost : Le latanoprost est une prodrogue de type ester isopropylique, inactive en elle-même, qui devient biologiquement active après hydrolyse par les estérases de la cornée en acide de latanoprost. La prodrogue est bien absorbée par la cornée et la totalité de la substance pénétrant dans l'humeur aqueuse est hydrolysée au cours du passage à travers la cornée. Les études cliniques chez l'homme montrent que la concentration maximale dans l'humeur aqueuse, approximativement de 15-30 ng/ml, est atteinte environ 2 heures après une administration locale de latanoprost seul. Après une administration locale chez le singe, le latanoprost est distribué principalement dans le segment antérieur, la conjonctive et les paupières. L'acide de latanoprost a une clairance plasmatique de 0,40 l/h/kg et un faible volume de distribution de 0,16 l/kg, résultant en une demi-vie plasmatique courte de 17 minutes. Après une administration oculaire, la biodisponibilité systémique de l'acide de latanoprost est de 45%. L'acide de latanoprost a une fixation aux protéines plasmatiques de 87%. L'acide de latanoprost n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. Le métabolisme est principalement hépatique. Les études animales ont montré une activité faible, voire nulle, des principaux métabolites, le 1,2-dinor et le 1,2,3,4-tétranol, qui sont principalement éliminés dans l'urine. Timolol : La concentration maximale de timolol dans l'humeur aqueuse est atteinte environ 1 heure après une administration locale du collyre. Une partie de la dose est absorbée par voie systémique et la concentration plasmatique maximale de 1 ng/ml est atteinte 10-20 minutes après administration locale quotidienne d'une goutte dans chaque œil (300 microgrammes/jour). La demi-vie plasmatique du timolol est d'environ 6 heures. Il est largement métabolisé dans le foie. Les métabolites sont excrétés dans l'urine en même temps que du timolol inchangé. Xalacom : Aucune interaction pharmacocinétique entre le latanoprost et le timolol n'a été observée malgré une concentration en acide de latanoprost dans l'humeur aqueuse 1-4 heures après administration de XALACOM, deux fois supérieure à celle observée en monothérapie. • **Données de sécurité précliniques** : Le profil de sécurité oculaire et systémique de chaque composant est bien établi. Aucun effet indésirable oculaire ou systémique n'a été observé chez le lapin traité par voie locale avec l'association fixe ou lors de l'administration simultanée de collyres de latanoprost et de timolol. Des études de pharmacologie, de génotoxicité et de carcinogénicité menées avec chacun des composants n'ont révélé aucun effet toxique chez l'homme. Le latanoprost ne diminue pas la cicatrisation cornéenne chez le lapin, alors que ce processus est inhibé chez le lapin et chez le singe traités plus d'une fois par jour par timolol. Pour le latanoprost, aucun effet sur la fertilité chez le rat mâle et femelle n'a été observé. Aucun pouvoir tératogène n'a été détecté chez le rat et le lapin. Aucun effet embryotoxique n'a été observé chez le rat après administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 250 microgrammes/kg/jour. Toutefois, le latanoprost induit une toxicité embryo-fœtale, caractérisée par une incidence accrue des résorptions tardives, des avortements ainsi qu'une diminution du poids fœtal chez le lapin à des doses intraveineuses supérieures ou égales à 5 microgrammes/kg/jour (environ 100 fois la dose thérapeutique). Le timolol n'entraîne pas d'effet sur la fertilité du rat mâle ou femelle. Aucun pouvoir tératogène n'a été observé chez la souris, le rat et le lapin. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : • **Liste des excipients** : Chlorure de sodium, chlorure de benzalkonium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique anhydre, solution d'acide chlorhydrique (pour ajuster à pH 6,0), solution d'hydroxyde de sodium (pour ajuster à pH 6,0), eau pour préparations injectables. •

MENTIONS LEGALES LONGUES
XALACOM, COLLYRE EN SOLUTION

Incompatibilités : Les études in vitro ont montré une précipitation en cas de mélange d'un collyre contenant du thiomersal avec du Xalatan. Si de tels médicaments sont utilisés simultanément avec XALACOM, les gouttes doivent être administrées avec un intervalle d'au moins cinq minutes. • **Durée de conservation** : 2 ans. Après ouverture du flacon : 4 semaines. • **Précautions particulières de conservation** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Après ouverture : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur. • **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : 2,5 ml en flacon compte-gouttes (PEBD) de 5 ml avec bouchon à vis (PEHD) et bouchon de sécurité (PEBD) ; boîte de 1. • **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**: Le bouchon de sécurité doit être retiré avant utilisation. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : XALACOM, collyre en solution, 2,5 ml en flacon compte-gouttes (PE), boîte de 1 : n° 3400935760258 – 21,79 €. XALACOM, collyre en solution, 2,5 ml en flacon compte-gouttes (PE), boîte de 3 : n° 3400935760319 – 59,59 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. Remb.Séc.Soc. à 65 %. Collect. **EXPLOITANT** : PFIZER - 23-25, Av du Dr. Lannelongue 75014 Paris. Tél (Information médicale) : 01.58.07.34.40. ® marque déposée. **Date de révision d'AMM** : 28/01/10 –Version 001-01/10