

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vizilaticom 50 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 50 microgrammes de latanoprost et 5 mg de timolol (sous forme de 6,8 mg de maléate de timolol).

Une goutte de solution contient approximativement 1,5 microgrammes de latanoprost et 0,15 mg de timolol (équivalent à 0,204 mg de maléate de timolol)

Excipients à effet notoire:

Chaque ml de solution contient 25 mg d'hydroxystéarate de macroglycérol (voir rubrique 4.4).

Chaque ml de solution contient 6,43 mg de phosphates.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution aqueuse, limpide, incolore, sans particules visibles.

pH : 5,5 - 6,5

Osmolalité : 290 mOsm/Kg \pm 10 %

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Vizilaticom est indiqué chez l'adulte (y compris les personnes âgées) pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert et d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (y compris les personnes âgées):

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil ou 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 ou les yeux atteint(s).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du Vizilaticom chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Voie oculaire.

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 médicaments ophtalmiques, les instillations doivent être espacées d'au moins cinq minutes.

Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.

Vizilaticom est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur.

4.3. Contre-indications

Vizilaticom 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 dysfonction du nœud sinusal, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculoventriculaire du second ou du troisième degré non contrôlé par un pacemaker, une insuffisance cardiaque confirmée, un choc cardiogénique.
- Une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du médicament mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets systémiques

Comme d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, Vizilaticom passent dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les médicaments bêta-bloquants 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.

Affections cardiaques

Chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (par exemple, maladie de l'artère coronaire, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension, le traitement par bêta-bloquants doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres substances actives doit être considéré. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés afin de détecter 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 plus rarement des décès liés à des insuffisances cardiaques, ont été rapportés.

Affections vasculaires

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

Affections 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. Vizilaticom doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et seulement si le bénéfice potentiel semble supérieur au risque potentiel.

Hypoglycémie / diabète

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.

Maladies cornéennes

Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

Autres agents bêta-bloquants

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquants systémiques peuvent être majorés en cas d'administration de timolol aux patients recevant déjà un bêta-bloquant par voie systémique. La réponse de ces patients doit être surveillée attentivement. L'utilisation concomitante de deux agents bloquants bêta-adrénergiques topiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions anaphylactiques

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 pour traiter des réactions anaphylactiques.

Décollement choroïdien

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 (par exemple: timolol, acétazolamide).

Anesthésie chirurgicale

Les bêta-bloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des 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).

Autres analogues de prostaglandines

L'utilisation concomitante de deux ou plusieurs prostaglandines, d'analogues de prostaglandines, ou des dérivés de prostaglandine, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Modification de la pigmentation de l'iris

Le latanoprost peut modifier progressivement la couleur des yeux, en augmentant la quantité de pigments bruns dans l'iris. Cette augmentation de la pigmentation a également été observée (avec contrôle photographique) chez 16 à 20 % des patients traités pendant un an par latanoprost / timolol ; ce changement a surtout été observé chez des patients ayant l'iris de plusieurs couleurs, c'est-à-dire vert-marron, jaune-marron ou bleu/gris-marron. Il est dû 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, en partie ou en totalité, brun plus foncé. Ces modifications de couleur n'ont été que rarement observées chez

Résumé des caractéristiques du produit

des patients ayant des yeux de couleur uniforme, bleus, gris, verts ou marrons, lors d'études cliniques après deux ans de traitement par le latanoprost.

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

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

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

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.

Modification des paupières et des cils

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

Le latanoprost peut modifier progressivement les cils et le duvet palpébral de l'œil traité ; ces changements incluent une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et de la densité des cils ou de poils et une orientation inadéquate des cils. Les modifications des cils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Glaucome

Il n'y a actuellement aucune expérience documentée du latanoprost dans le glaucome inflammatoire, néovasculaire ni en cas de glaucome chronique à angle fermé, ou en cas de glaucome à angle ouvert chez les patients pseudophaques et dans le glaucome pigmentaire. Le latanoprost a peu ou pas d'effet sur la pupille mais aucune donnée documentée n'existe dans les crises de glaucome aigu par fermeture de l'angle. Par conséquent, en l'absence de données complémentaires, il est recommandé d'utiliser Vizilaticom avec précautions dans ces situations.

Kératite herpétique

Le latanoprost doit être utilisé avec précaution 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.

Œdème maculaire

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 présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. Vizilaticom doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

Excipients

Vizilaticom contient de l'hydroxystéarate de macroglycérol 40, qui peut entraîner des réactions cutanées.

Ce médicament contient 0,18 mg de phosphates par goutte, équivalent à 6,43 mg/ml (voir rubrique 4.8).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été menée avec le latanoprost/timolol.

Des élévations paradoxales de la pression intraoculaire ont été rapportées par suite de 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 marquée, peut être observé lors de l'administration concomitante de collyre bêta-bloquant avec des inhibiteurs des canaux calciques, des agents bloquants bêta-adrénergiques, des antiarythmiques (notamment l'amiodarone), des glycosides digitaliques, des parasymphomimétiques, ou de la guanéthidine, administrés par voie orale.

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 le latanoprost/timolol 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.

Des mydriases ont été occasionnellement rapportées 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 accentuée lors de la prise de bêta-bloquants.

Les bêta-bloquants peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des médicaments antidiabétiques. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie (voir rubrique 4.4)

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Latanoprost

Il n'y a pas de données adéquates 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.

Timolol

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 rubrique 4.2.

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

Par conséquent, Vizilaticom 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 rubrique 4.2.

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

Vizilaticom ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

Fertilité

Ni le latanoprost ni le timolol n'ont révélé avoir un impact sur la fertilité masculine ou féminine dans les études animales.

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

Vizilaticom a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme avec tout collyre, une vision floue provisoire peut survenir. Le patient doit alors attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8. Effets indésirables

Pour le latanoprost, la majorité des effets indésirables se rapporte au système oculaire. Lors de la phase d'extension des études pivots de latanoprost/timolol, 16 à 20% des patients ont développé une augmentation de la pigmentation de l'iris, 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 de l'iris (voir rubrique 4.4). D'autres effets indésirables oculaires sont généralement passagers et peuvent survenir après l'instillation. 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 administrés localement, le timolol peut être absorbé dans la circulation systémique. Cela peut entraîner des effets indésirables semblables à ceux des bêta-bloquants pris par voie systémique. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration par voie ophtalmique est inférieure à celle qui suit 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 du latanoprost/timolol sont listés ci-dessous.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent (entre $\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent (entre $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare (entre $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ou fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1: Effets indésirables observés lors des essais clinique du latanoprost/timolol

| Classe de Système d'Organes | Fréquence | Effets Indésirables |
|-------------------------------|---------------|---|
| Affections du système nerveux | Peu fréquent | Céphalée |
| Affections oculaires | Très fréquent | Hyperpigmentation de l'iris |
| | Fréquent | Douleur oculaire, irritation oculaire (incluant picotements, brûlures, démangeaisons, sensation de corps étrangers dans les yeux) |
| | Indéterminée | Trouble cornéen, conjonctivite, blépharite, hyperhémie oculaire, vision trouble, augmentation de la sécrétion |

| Classe de Système d'Organes | Fréquence | Effets Indésirables |
|---|--------------|---------------------|
| | | lacrymale |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Rash, prurit |

D'autres effets indésirables supplémentaires ont été reportés avec l'un des deux principes actifs de Vizilaticom dans le cadre d'études cliniques, de déclarations spontanées ou sont issus de la littérature.

Latanoprost:

Tableau 2: Effets indésirables observées avec le latanoprost

| Classe de Système d'Organes | Effets Indésirables |
|---|--|
| Infections et infestations | Herpès ophtalmique |
| Affections du système nerveux | Sensation vertigineuse |
| Affections oculaires | Modifications des cils et du duvet des paupières (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et la densité des cils), kératite ponctuée, œdème périorbitaire, iritis, uvéite, œdème maculaire y compris œdème cystoïde maculaire, sécheresse oculaire, kératite, œdème de la cornée, érosion de la cornée, trichiasis, kyste de l'iris, photophobie, modifications périorbitaires et palpébrales qui ont pour effet un sillon palpébral approfondi, œdème palpébral, réaction cutanée localisée au niveau des paupières, pseudo-pemphigoïde de la conjonctive oculaire ⁺ , assombrissement de la peau palpébrale |
| Affections cardiaques | Angine de poitrine, angor instable, palpitations |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Asthme (asthme aggravé), dyspnée |
| Affections gastro-intestinales | Nausée (peu fréquent); vomissement (peu fréquent) |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | Myalgie, arthralgie |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Douleur thoracique |

+ Potentiellement imputable au chlorure de benzalkonium, conservateur du collyre en solution à base de latanoprost

Timolol:

Tableau 3 : Effets indésirables observées avec le timolol (par instillation oculaire)

| Classe de Système d'Organes | Effets Indésirables |
|--|---|
| Affections du système immunitaire | Réaction allergique systémique incluant réaction anaphylactique, angioœdème, urticaire, rash (localisé et généralisé), prurit |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hypoglycémie |
| Affections psychiatriques | Amnésie, insomnie, dépression, cauchemar, hallucinations |
| Affections du système nerveux | Accident cérébrovasculaire, ischémie cérébrale, sensation vertigineuse, myasthénie grave (augmentation des signes et symptômes), paresthésie, céphalée, syncope |

| Classe de Système d'Organes | Effets Indésirables |
|---|---|
| Affections oculaires | Décollement choroïdien après une chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4), érosion cornéenne, kératite, diplopie, diminution de la sensibilité cornéenne, signes et symptômes d'irritation oculaire (par exemple : brûlure, picotements, démangeaisons, larmolement, rougeur), sécheresse oculaire, ptosis, blépharite, vision trouble |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Acouphènes |
| Affections cardiaques | Arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, douleur thoracique, arythmie, bradycardie, œdème, palpitations |
| Affections vasculaires | Froideur des extrémités, hypotension, syndrome de Raynaud |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Bronchospasme (principalement chez les patients ayant une maladie bronchospastique préexistante), toux, dyspnée |
| Affections gastro-intestinales | Douleur abdominale, vomissement, diarrhée, bouche sèche, dysgueusie, dyspepsie, nausée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Rash, dermatite psoriasiforme, psoriasis (exacerbation), alopecies |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | Myalgie |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Dysfonction sexuelle, diminution de la libido |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie, fatigue |

Quelques très cas rares de calcification cornéenne ont été signalés en association avec l'utilisation de gouttes contenant des phosphates chez certains patients atteints de cornées gravement endommagées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune expérience clinique de surdosage de Vizilaticom.

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage en timolol sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme et arrêt cardiaque.

En cas de surdosage du latanoprost, aucun autre effet indésirable oculaire ou systémique n'est connu, hormis l'irritation oculaire et l'hyperhémie conjonctivale.

Traitement

En cas de symptômes de surdosage, le traitement devra être symptomatique et d'appoint.

En cas d'ingestion accidentelle par voie orale, ces informations suivantes peuvent vous être utiles: Des études ont montré que le timolol ne se dialyse pas rapidement. Un lavage gastrique peut être nécessaire. Le latanoprost est largement métabolisé dès le premier passage hépatique. Une perfusion intraveineuse de 3 microgrammes/kg sur des volontaires sains n'a induit aucun symptôme, mais une dose de 5,5-10 microgrammes/kg a entraîné nausée, douleur abdominale, sensation vertigineuse, fatigue, bouffée de chaleur et hyperhidrose. Ces effets indésirables d'intensité légère à modérée ont disparu sans traitement, dans les 4 heures suivant la fin de la perfusion.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Bêta-bloquant ophtalmique - Timolol en association
Code ATC: S01ED51.

Mécanisme d'action

Vizilaticom contient deux substances actives: le latanoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants diminuent la pression intraoculaire élevée (PIO) par des mécanismes d'action complémentaires. L'effet combiné entraîne une diminution de la pression intraoculaire supérieure comparée à celle obtenue lors de l'administration de chaque composant seul.

Le latanoprost, analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$, 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 uvéosclérale. 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 rétiens 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 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

Efficacité et sécurité clinique

Dans les études de recherche de doses, le latanoprost/timolol a entraîné significativement une diminution plus importante de la pression intraoculaire moyenne diurne, comparé au latanoprost et au

timolol administré en monothérapie une fois par jour. Dans deux études cliniques contrôlées, en double insu et d'une durée de six mois, l'effet réducteur du latanoprost/timolol 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 le latanoprost/timolol, le latanoprost et le timolol (deux fois par jour). L'effet s'est maintenu pendant la phase ouverte d'extension à 6 mois de ces études sur le latanoprost/timolol.

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 du latanoprost/timolol 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Latanoprost

Absorption

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.

Distribution

Les études cliniques chez l'homme montrent que la concentration maximale dans l'humeur aqueuse, approximativement de 15-30 mg/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 %.

Biotransformation et Élimination

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

Absorption et Distribution

La concentration maximale de timolol dans l'humeur aqueuse est atteinte environ 1 heure après une instillation du collyre. Une partie de la dose est absorbée par voie systémique et la concentration

Résumé des caractéristiques du produit

plasmatique maximale de 1 ng/ml est atteinte 10-20 minutes après instillation quotidienne d'une goutte dans chaque œil (300 microgrammes/jour).

Biotransformation

La demi-vie plasmatique du timolol est d'environ 6 heures. Il est largement métabolisé dans le foie.

Élimination

Les métabolites sont excrétés dans l'urine en même temps que le timolol inchangé.

Latanoprost/Timolol

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Aucune interaction pharmacocinétique entre le latanoprost et le timolol n'a été observée malgré une concentration dans l'humeur aqueuse 2 fois supérieure en acide de latanoprost, 1-4 heures après l'instillation de latanoprost/timolol, comparée à celle observée en monothérapie.

5.3. Données de sécurité préclinique

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 des plaies cornéennes 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, ni aucun pouvoir tératogène n'a été établi 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxystéarate de macroglycérol 40

Chlorure de sodium

Edétate disodique

Phosphate monosodique dihydraté

Phosphate disodique

Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Résumé des caractéristiques du produit

Les études *in vitro* ont montré une précipitation en cas de mélange d'un collyre contenant du thiomersal avec du latanoprost. Si de tels médicaments sont utilisés simultanément avec Vizilaticom, les collyres doivent être administrés avec un intervalle d'au moins cinq minutes.

6.3. Durée de conservation

2 ans

Après première ouverture du flacon : 4 semaines. Pas de précautions particulières de conservation.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Vizilaticom est une solution aqueuse, limpide et incolore, pratiquement sans particule.

Flacon multidose blanc de 5 ml (PEHD) avec une pompe (PP, PEHD, PEBD), un cylindre à pression orange et un capuchon (PEHD), dans une boîte en carton.

Chaque flacon contient 2,5 ml de Vizilaticom collyre en solution.

Vizilaticom est disponible en présentations de 1, 3 ou 4 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE: BE559875

LU: 2020070183

- 0893017: 1 flacon de 2,5 ml
- 0893021: 3 flacons de 2,5 ml
- 0933272: 4 flacons de 2,5 ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 23/04/2020

Date de dernier renouvellement : 04/03/2025

Résumé des caractéristiques du produit

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2024

DATE D'APPROBATION DU TEXTE : 09/2024