

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vizilatan 50 microgrammes/ml collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de collyre en solution contient 50 microgrammes de latanoprost.

Une goutte de collyre contient approximativement 1,5 microgrammes de latanoprost.

Excipients à effet notoire:

Un ml de solution contient 25 mg d'hydroxystéarate de macrogolglycérol 40, équivalent à 0,75 mg par goutte (voir rubrique 4.4).

Un ml de solution contient 6,79 mg de phosphates, équivalent à 0,1905 mg par goutte.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

La solution aqueuse est limpide, incolore et exempte de particules visibles.

pH: 5,5-6,5

Osmolalité: 260 mOsm/kg $\pm$ 10%

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert et d'hypertension intraoculaire chez les adultes (y compris les sujets âgés).

Réduction de la PIO élevée chez les patients pédiatriques ayant une PIO élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (y compris le sujet âgé)

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s) une fois par jour. L'effet optimal est obtenu si Vizilatan est administré le soir.

La posologie de Vizilatan ne doit pas dépasser 1 instillation par jour; en effet, il a été montré qu'une fréquence d'administration supérieure diminue l'effet hypotenseur sur la PIO.

En cas d'oubli, le traitement doit être poursuivi normalement, par l'instillation suivante.

Population pédiatrique

Vizilatan collyre en solution peut être utilisé chez les enfants à la même posologie que chez les adultes. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants nés avant terme (âge gestationnel inférieur à 36 semaines). Les données dans la tranche d'âge < 1 an sont très limitées (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Comme pour tout collyre, il est recommandé d'appliquer une pression sur le sac lacrymal (occlusion lacrimale) au niveau du canthus interne pendant une minute afin de réduire une possible absorption systémique. Effectuer cette opération immédiatement après instillation de chaque goutte.

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 topiques, les instillations de chacun des collyres doivent être espacées d'au moins 5 minutes.

Pour les instructions concernant l'administration du médicament, voir la rubrique 6.6.

Vizilatan collyre en solution est une solution stérile ne contenant pas de conservateur.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Vizilatan est susceptible de modifier progressivement la couleur des yeux, en augmentant la quantité de pigments bruns dans l'iris. Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de modification permanente de la couleur de l'œil. Le traitement d'un seul œil peut avoir pour conséquence une hétérochromie définitive.

Ce changement de couleur des yeux a surtout été observé chez des patients ayant l'iris de plusieurs couleurs, c'est-à-dire bleu-marron, gris-marron, jaune-marron et vert-marron. Dans les essais cliniques avec le latanoprost, le début de ce changement de couleur des yeux survient en général dans les 8 premiers mois du traitement, rarement lors de la deuxième ou troisième année, et n'a pas été observé après la quatrième année de traitement. Le taux de progression de la pigmentation irienne diminue avec le temps et est stable au bout de cinq ans. Les effets de l'augmentation pigmentaire au-delà de 5 ans n'ont pas été évalués. Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur 5 ans, 33% des patients ont développé une pigmentation de l'iris (voir rubrique 4.8). La modification de la couleur de l'iris est discrète dans la majorité des cas et n'est pas souvent observée cliniquement. Chez les patients ayant l'iris de plusieurs couleurs, l'incidence a été de 7 à 85 %, l'incidence la plus élevée ayant été observée chez les patients ayant l'iris de couleur jaune-marron. Chez les patients ayant des yeux bleus de couleur uniforme, aucun changement de couleur n'a été observé et chez les patients ayant des yeux de couleur uniforme gris, verts ou marron, ces changements de couleur ont été rarement observés.

Lors d'une étude observationnelle à long terme menée chez des patients pédiatriques afin d'évaluer les changements d'hyperpigmentation de l'œil parmi les patients présentant un glaucome pédiatrique, un assombrissement de la couleur de l'iris ainsi qu'une pigmentation localisée de l'iris ont été observés dans une mesure légèrement plus importante chez les patients exposés au groupe latanoprost par rapport au groupe non exposé (voir rubrique 5.1).

Le changement de couleur est dû à une augmentation de la teneur en mélanine des mélanocytes du stroma de l'iris et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Généralement, la pigmentation brune entourant la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie dans les yeux concernés, et l'iris peut devenir, totalement ou partiellement, brun plus foncé. Aucune augmentation ultérieure de la

pigmentation brune de l'iris n'a été observée après l'arrêt du traitement. Cet effet n'a été associé à aucun symptôme ni modification pathologique dans les essais cliniques jusqu'à ce jour.

Ni les nævi, ni les éphélides de l'iris n'ont été affectés par le traitement. Aucune accumulation de pigment dans le trabeculum ou en d'autres points de la chambre antérieure n'a été observée lors des essais cliniques. Sur la base de 5 années d'expérience clinique, l'augmentation de la pigmentation irienne n'a entraîné aucune séquelle clinique néfaste et le latanoprost peut être poursuivi en cas de pigmentation irienne. Cependant, les patients devront être suivis régulièrement et si le contexte clinique l'impose, le traitement par Vizilatan pourra être arrêté.

L'expérience du latanoprost est limitée dans le glaucome chronique à angle fermé, dans le glaucome à angle ouvert des patients pseudophaques et dans le glaucome pigmentaire. L'utilisation de Vizilatan n'a pas été étudiée chez les patients présentant un glaucome inflammatoire, néovasculaire ou une affection inflammatoire oculaire. Vizilatan a peu ou pas d'effet sur la pupille mais il n'a pas été expérimenté dans les crises de glaucome aigu par fermeture de l'angle. Dans ces conditions, il est donc recommandé d'utiliser Vizilatan avec précautions tant que les connaissances ne sont pas plus approfondies.

Il y a peu de données cliniques sur l'utilisation du latanoprost pendant la période peropératoire d'une chirurgie de la cataracte. Vizilatan doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Vizilatan doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique et doit être évité en cas de kératite à herpès simplex active et chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique récurrente associée aux analogues des prostaglandines.

Des cas d'œdèmes maculaires ont été rapportés (voir rubrique 4.8) principalement chez des patients aphaques, chez des patients pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou porteurs d'un implant en chambre antérieure ou chez des patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire cystoïde (tels que les rétinopathies diabétiques et les occlusions veineuses rétinienne). Vizilatan doit être utilisé avec précaution chez les patients aphaques, chez les patients pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou porteurs d'implant en chambre antérieure ainsi que chez les patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire cystoïde.

Chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'iritis/uvéïtes, Vizilatan doit être utilisé avec précaution.

L'expérience du latanoprost chez les patients asthmatiques est limitée, toutefois des cas d'aggravation de l'asthme et/ou de dyspnée ont été rapportés après commercialisation. Vizilatan doit par conséquent être utilisé avec précaution chez les patients asthmatiques jusqu'à ce que l'expérience soit suffisante (voir également la rubrique 4.8).

Une modification de la coloration de la peau péri-orbitaire a été observée, la majorité des cas ayant été rapportés concernant des patients Japonais. A ce jour, l'expérience montre que cette modification de la coloration de la peau péri-orbitaire n'est pas définitive et est même réversible dans certains cas alors que le traitement par latanoprost est poursuivi.

Vizilatan peut progressivement modifier les cils et le duvet palpébral de l'œil traité et de ses contours. Ces changements incluent des cils ou un duvet plus longs, plus épais, plus foncés, en nombre plus important et une pousse mal orientée des cils. Les changements au niveau des cils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Population pédiatrique

Les données d'efficacité et de sécurité dans la tranche d'âge < 1 an sont très limitées (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible chez les enfants nés avant terme (âge gestationnel inférieur à 36 semaines).

Chez les enfants âgés de 0 à < 3 ans souffrant de glaucome congénital primitif (GCP), la chirurgie (c'est-à-dire la trabéculéctomie/goniotomie) reste le traitement de 1^{ère} intention.

Excipients

Vizilatan contient de l'hydroxystéarate de macroglycérol 40, qui peut causer des réactions cutanées.

Ce médicament contient 0,19 mg de phosphates par goutte, équivalent à 6,79 mg/ml.

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

Aucun résultat conclusif d'interaction n'est disponible à ce jour.

Des élévations paradoxales de la PIO 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.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données de sécurité concernant l'utilisation du latanoprost pendant la grossesse. Il possède des effets pharmacologiques potentiellement dangereux sur le déroulement de la grossesse, le fœtus ou le nouveau-né. Par conséquent, Vizilatan ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

Le latanoprost et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel et par conséquent, Vizilatan ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent, ou bien l'allaitement doit être interrompu.

Fertilité

Aucun effet du latanoprost sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé lors des études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

Vizilatan n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme avec tout collyre, l'instillation du produit peut être suivie de vision trouble transitoire. Les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que la vision redevienne normale.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La majorité des effets indésirables se rapporte au système oculaire. 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.

Liste des effets indésirables

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

Classe de système d'organes	Très fréquent ≥1/10	Fréquent ≥1/100,<1/10	Peu fréquent ≥1/1.000,<1/100	Rare ≥1/10.000, <1/1.000	Très rare <1/10.000	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Infections et infestations</i>				Kératite herpétique*		Rhinopharyngite; Infection des voies aériennes supérieures
<i>Affections du système nerveux</i>			Céphalée*; Sensation vertigineuse*			
<i>Affections oculaires</i>	Augmentation de la pigmentation de l'iris ; Hyperhémie conjonctivale; Irritation oculaire (sensation de brûlure, de sable dans les yeux, démangeaisons, picotements et sensation de corps étranger) ; Modification des cils et du duvet palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre)	Kératite ponctuée, le plus souvent asymptomatique ; Blépharite ; Douleur oculaire ; Photophobie ; Conjonctivite*	Œdème palpébral ; Sécheresse oculaire ; Kératite* ; Vision trouble ; Œdème maculaire incluant œdème maculaire cystoïde* ; Uvéite*	Iritis* ; Œdème cornéen* ; Erosion cornéenne ; Œdème périorbital ; Trichiasis* ; Distichiasse ; Kyste de l'iris* ; Pigmentation palpébrale ; Pemphigoïde oculaire*	Sillon palpébral profond	Erythème de la paupière* ; Irritation des paupières* ; Bord de la paupière croûteux* ; Augmentation de la sécrétion lacrymale*
<i>Affections cardiaques</i>			Angine de poitrine ; Palpitations*		Angor instable	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			Asthme* ; Dyspnée*	Aggravation de l'asthme		
<i>Affections gastro-intestinales</i>			Nausées ; vomissements			
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			Rash	Prurit ; Réaction cutanée localisée sur la paupière		
<i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>			Douleur musculaire* ; Douleur articulaire*			

Classe de système d'organes	Très fréquent ≥1/10	Fréquent ≥1/100, <1/10	Peu fréquent ≥1/1.000, <1/100	Rare ≥1/10.000, <1/1.000	Très rare <1/10.000	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleurs thoraciques*			

* Effets indésirables identifiés après la commercialisation.

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

Population pédiatrique

Dans 2 essais cliniques à court terme (≤ 12 semaines) incluant 93 (25 et 68) patients pédiatriques, le profil de sécurité était comparable à celui des adultes et aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. Les profils de sécurité à court terme dans les différents sous-groupes pédiatriques restaient comparables (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables observés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte sont: rhino-pharyngite et fièvre.

Lors d'une étude observationnelle à long terme menée chez des patients pédiatriques et incluant 115 patients, le profil de sécurité était cohérent avec celui établi lors de précédentes études pédiatriques et aucun nouvel événement indésirable n'a été identifié (voir rubrique 5.1).

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

Symptômes

En dehors d'une irritation oculaire et d'une hyperhémie conjonctivale, aucun effet indésirable oculaire n'est connu pour être dû à un surdosage de Vizilatan.

Traitement

L'injection intraveineuse de latanoprost chez les volontaires sains à la dose de 3 microgrammes/kg n'a entraîné l'apparition d'aucun symptôme, mais une dose comprise entre 5,5 et 10 microgrammes/kg a provoqué des nausées, des douleurs abdominales, des vertiges, une fatigue, des bouffées de chaleur et des sueurs. Chez le singe, le latanoprost a été injecté par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 500 microgrammes/kg, sans effet notable sur le système cardio-vasculaire.

L'administration intraveineuse de latanoprost chez le singe a été associée à une bronchoconstriction transitoire. Aucune bronchoconstriction n'a été observée chez des patients présentant un asthme modéré après l'instillation du latanoprost, à une dose égale à sept fois la dose thérapeutique recommandée de Vizilatan.

En cas de surdosage de Vizilatan, le traitement devra être symptomatique.

En cas d'ingestion accidentelle de Vizilatan, les informations suivantes peuvent être utiles: un flacon contient 125 microgrammes de latanoprost. Plus de 90 % du principe actif est métabolisé lors du premier passage hépatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Ophtalmologie, antiglaucomateux et myotiques, analogues de prostaglandines, code ATC : S01EE01.

Mécanisme d'action

Le principe actif, le latanoprost, analogue de la prostaglandine F2 α , est un agoniste sélectif des récepteurs FP aux prostanoïdes qui abaisse la PIO en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Chez l'homme, la diminution de la PIO débute environ trois à quatre heures après l'administration de latanoprost, et l'effet maximum est observé au bout de huit à douze heures. La réduction de la pression est maintenue pendant au moins 24 heures.

Des études conduites chez les animaux et chez l'homme indiquent que le latanoprost agit principalement en augmentant l'écoulement par la voie uvéosclérale, même s'il a été rapporté chez l'homme une augmentation de la facilité d'écoulement par les voies usuelles (diminution de la résistance).

Effets pharmacodynamiques

Des études pivots ont montré l'efficacité du latanoprost en monothérapie. De plus, des études cliniques évaluant l'utilisation en association ont été conduites. Elles comprennent des études montrant que le latanoprost est efficace en association avec des antagonistes bêta-adrénergiques (timolol). Des études à court terme (1 ou 2 semaines) suggèrent un effet additif du latanoprost administré en association avec des agonistes adrénergiques (dipivalyl épinéphrine), des inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique (acétazolamide), et un effet au moins partiellement additif avec des agonistes cholinergiques (pilocarpine).

Des essais cliniques ont montré que le latanoprost n'a pas d'effet significatif sur la production d'humeur aqueuse. En outre, aucune action sur la barrière hémato-aqueuse n'a été observée.

Chez le singe, l'effet du latanoprost sur la circulation sanguine intraoculaire est nul ou négligeable après administration à la dose thérapeutique. Néanmoins, une hyperhémie conjonctivale ou épisclérale légère à modérée peut être observée lors d'un traitement local.

Après un traitement chronique par le latanoprost chez le singe ayant auparavant subi une extraction du cristallin extracapsulaire, aucune lésion des vaisseaux sanguins rétinien n'a été mise en évidence par l'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 des yeux humains pseudophaques.

Administré aux doses thérapeutiques, le latanoprost n'a pas été associé à avoir des effets pharmacologiques significatifs sur le système cardiovasculaire ou respiratoire.

Population pédiatrique

L'efficacité du latanoprost chez des patients de ≤ 18 ans a été démontrée dans une étude clinique en double aveugle d'une durée de 12 semaines comparant le latanoprost au timolol chez 107 patients diagnostiqués avec une hypertension oculaire et un glaucome pédiatrique. Les nouveau-nés devaient avoir un âge gestationnel d'au moins 36 semaines.

Les patients étaient randomisés soit avec du latanoprost 50 microgrammes/ml une fois par jour soit avec du timolol 0,5 % (ou optionnellement du timolol 0,25 % pour les patients âgés de moins de 3 ans) deux fois par jour. Le critère primaire d'efficacité était la réduction moyenne de la PIO initiale après 12 semaines de traitement.

La réduction moyenne de la pression intraoculaire était similaire dans les 2 groupes traités (latanoprost et timolol). Dans toutes les tranches d'âge étudiées (0 à < 3 ans, 3 à < 12 ans puis entre 12 et 18 ans), la réduction moyenne de la pression intraoculaire après 12 semaines de traitement dans le groupe latanoprost restait comparable à celle du groupe timolol. Toutefois, les données d'efficacité dans le groupe latanoprost pour la tranche d'âge 0 à < 3 ans n'ont été recueillies que pour 13 patients et aucune efficacité pertinente n'a été observée chez les 4 patients dont l'âge était < 1 an dans l'étude clinique pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants nés avant terme (âge gestationnel inférieur à 36 semaines).

De même, la réduction de PIO parmi les sujets du sous-groupe souffrant de GCP était similaire dans les 2 groupes traités (latanoprost et timolol). Des résultats comparables ont été observés dans l'autre sous-groupe (Non-GCP, ex: glaucome juvénile à angle ouvert, glaucome aphaque).

L'effet du traitement sur la pression intraoculaire a été observé après la première semaine de traitement et s'est poursuivi durant les 12 semaines de l'étude, comme chez l'adulte.

Tableau : Réduction de la pression intraoculaire (mmHg) après 12 semaines en fonction du groupe de traitement actif et du diagnostic au début du traitement				
	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Moyenne à l'inclusion (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale après 12 semaines de traitement† (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-value vs timolol	0,2056			
	GCP N=28	Non-GCP N=25	GCP N=26	Non-GCP N=28
Moyenne à l'inclusion (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale après 12 semaines de traitement† (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-value vs timolol	0,6957	0,1317		

SE: écart à la moyenne

[†] Moyenne ajustée basée sur le modèle d'analyse de covariance (ANCOVA)

Deux études de sécurité post-autorisation (PASS) à long terme et non interventionnelles (NI) ont été conçues pour décrire le taux d'incidence des changements d'hyperpigmentation de l'oeil pendant une durée totale de suivi de 10 ans, en combinant les données recueillies pendant l'étude de 3 ans et l'étude de suivi étendu de 7 ans chez des patients pédiatriques atteints d'un glaucome ou présentant une PIO élevée. Un total de 115 patients ont été transférés à partir de l'étude principale et faisaient partie de l'échantillon complet d'analyse (Full Analysis Set, FAS). Les patients éligibles à l'étude (< 18 ans) étaient catégorisés en 3 groupes : 76 patients dans le groupe latanoprost (traitement continu par latanoprost pendant ≥ 1 mois) ; 1 patient dans le groupe des analogues de prostaglandines (PGA) autres que le latanoprost (traitement continu par des PGA autres que le latanoprost pendant ≥ 1 mois) ; et 38 n'ont pas été exposés aux PGA (aucun traitement continu par des PGA quels qu'ils soient

pendant ≥ 1 mois). Les résultats de l'étude ont indiqué que les changements d'hyperpigmentation de l'oeil étaient observés chez seulement un petit nombre de patients dans les deux groupes de traitement, avec une plus grande incidence dans le groupe exposé au latanoprost que dans le groupe non exposé aux PGA. Le taux d'hyperpigmentation des cils était de 4,5 % contre 0 % et le taux d'hyperpigmentation de l'iris était de 6,0 % contre 3,0 % dans le groupe exposé au latanoprost et dans le groupe non exposé aux PGA, respectivement. Le taux d'incidence (pour 100 patients-années) des changements d'hyperpigmentation de l'oeil était faible et comparable dans les deux groupes de traitement : pousse des cils à 2,53 contre 3,35, hyperpigmentation de l'iris à 0,92 contre 0,42 et hyperpigmentation des cils à 0,69 contre 0.

Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude. La plupart des événements indésirables apparus sous traitement signalés faisaient partie de la classe de systèmes d'organes des affections oculaires, étaient majoritairement légers et plus fréquemment signalés dans le groupe exposé au latanoprost que dans le groupe non exposé aux PGA. Aucun problème de sécurité cliniquement significatif et aucun nouveau problème de sécurité ou changement de la fréquence des événements indésirables n'a été identifié par rapport au profil de sécurité existant. De manière générale, les taux des critères de sécurité observés dans cette étude étaient comparables aux taux d'événements indésirables signalés dans les précédentes études pédiatriques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le latanoprost (poids moléculaire 432,58) est une prodrogue de type ester isopropylique, inactive en elle-même, qui devient biologiquement active après hydrolyse 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 conduites chez l'homme ont montré que le pic de concentration dans l'humeur aqueuse est atteint environ deux heures après administration locale. Après application locale chez le singe, le latanoprost est principalement distribué dans le segment antérieur, la conjonctive et les paupières. Seule une quantité infime du médicament atteint le segment postérieur.

Chez l'homme, le volume de distribution est de $0,16 \pm 0,02$ L/kg après une administration par voie intraveineuse de Latanoprost 50 μ /mL, collyre conservé avec du chlorure de benzalkonium et de 0,36 L/kg après instillation oculaire.

Biotransformation et élimination

L'acide de latanoprost n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. Le métabolisme est principalement hépatique. Sa demi-vie plasmatique chez l'homme est de 17 minutes. Les études animales ont montré une activité faible, voire nulle, des métabolites de l'acide de latanoprost, le 1,2-dinor et le 1,2,3,4-tétranor, qui sont principalement éliminés dans l'urine.

Population pédiatrique

Une étude de pharmacocinétique en ouvert sur les concentrations plasmatiques d'acide de latanoprost a été menée chez 22 adultes et 25 patients pédiatriques (de la naissance à l'âge de < 18 ans) souffrant d'hypertension oculaire et de glaucome. Toutes les tranches d'âge ont été traitées avec du latanoprost 50 microgrammes/mL, une goutte par jour dans chaque œil pendant au minimum 2 semaines. L'exposition systémique à l'acide de latanoprost était environ 2 fois plus importante chez les enfants âgés de 3 à < 12 ans et 6 fois plus importante chez les enfants âgés de moins de 3 ans que chez les adultes, mais une large marge de sécurité pour la survenue d'effets indésirables systémiques était maintenue (voir rubrique 4.9 Surdosage). La durée moyenne d'atteinte du pic de concentration plasmatique était de 5 minutes après l'administration de la dose dans toutes les tranches d'âge.

La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique était courte (< 20 minutes) et du même ordre chez les patients enfants et adultes, n'entraînant pas d'accumulation d'acide de latanoprost dans la circulation systémique à l'état d'équilibre.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité oculaire et systémique du latanoprost a été étudiée chez plusieurs espèces animales. Le latanoprost est généralement bien toléré, avec un coefficient de sécurité d'au moins 1000 entre la dose thérapeutique administrée et la toxicité systémique. De fortes doses de latanoprost, équivalentes à environ 100 fois la dose thérapeutique/kg de poids corporel, administrées par voie intraveineuse à des singes non anesthésiés, ont provoqué une augmentation de la fréquence respiratoire des animaux. Celle-ci est probablement due à une bronchoconstriction de courte durée. Les études animales n'ont pas révélé d'action sensibilisante du latanoprost.

Aucun effet toxique n'a été détecté dans l'œil à des doses allant jusqu'à 100 microgrammes/œil/jour chez le lapin ou le singe (la dose thérapeutique est environ 1,5 microgrammes/œil/jour). Chez le singe toutefois, il a été montré que le latanoprost induisait une augmentation de la pigmentation de l'iris.

Le mécanisme conduisant à une augmentation de la pigmentation semble être une stimulation de la production de mélanine dans les mélanocytes de l'iris, sans prolifération des mélanocytes. La modification de la couleur de l'iris peut être permanente.

Lors des études de toxicité oculaire chronique, le latanoprost administré à la dose de 6 microgrammes/œil/jour a été associé à une augmentation de la fente palpébrale. Cette action est réversible et se produit pour des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Elle n'a pas été observée chez l'homme.

Les tests de mutation réverse sur des bactéries, les tests de mutation génique sur le lymphome de souris, ainsi que le test du micronoyau chez la souris, se sont révélés négatifs avec le latanoprost. Des aberrations chromosomiques ont été observées *in vitro* sur des lymphocytes humains. Des effets similaires ont été notés avec une prostaglandine naturelle, la prostaglandine F_{2α}, ce qui indique un effet de classe.

D'autres études de mutagénèse, concernant la synthèse non programmée d'ADN *in vitro* / *in vivo* chez le rat, ont été négatives et montrent que le latanoprost n'a pas d'action mutagène. Les études de carcinogénèse chez la souris et le rat ont également été négatives.

Aucun effet du latanoprost sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé lors des études chez l'animal. Dans l'étude d'embryotoxicité chez le rat, aucun effet embryotoxique n'a été montré après administration intraveineuse de latanoprost (aux doses de 5, 50 et 250 microgrammes/kg/jour). Toutefois, le latanoprost a induit un effet embryon-létal chez le lapin à des doses égales ou supérieures à 5 microgrammes/kg/jour.

La dose de 5 microgrammes/kg/jour (environ 100 fois la dose thérapeutique) a entraîné une toxicité embryo-fœtale significative, caractérisée par une incidence accrue des résorptions tardives, des avortements, ainsi que par une diminution du poids fœtal.

Aucun pouvoir tératogène n'a été détecté.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxystéarate de macroglycérol 40
Chlorure de sodium
Edétate disodique
Dihydrogénophosphate de sodium hydraté

Phosphate disodique anhydre
Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Des études réalisées *in vitro* ont montré une précipitation en cas de mélange d'un collyre contenant du thiomersal avec du latanoprost. Lorsque le patient doit utiliser un collyre de ce type, les deux instillations doivent être espacées d'au moins cinq minutes.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture: 2 ans

Après ouverture: 4 semaines. Pas de précautions particulières de conservation.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant ouverture: A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

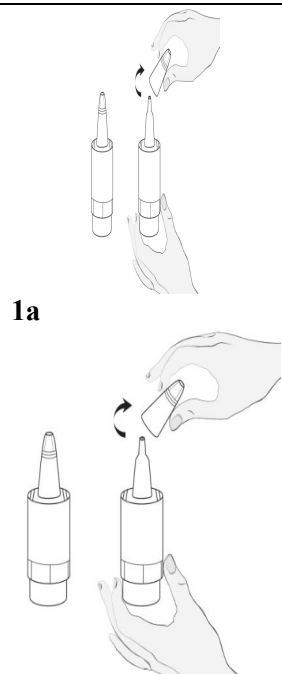
Vizilatan est présenté sous la forme d'une solution aqueuse, limpide et incolore de 2,5 ml (correspondant à environ 80 gouttes de collyre) contenue dans un flacon multidose blanc (PEHD) de 5 ml doté d'une pompe (PP, PEHD, PEBD) et d'un cylindre de pression et un bouchon orange (PEHD). Le flacon est contenu dans une boîte en carton.

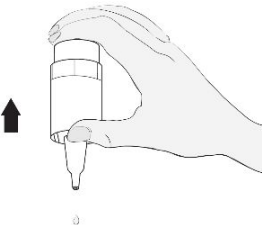
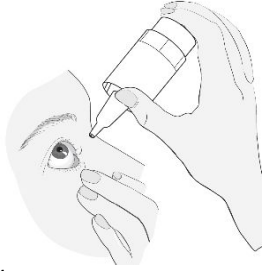
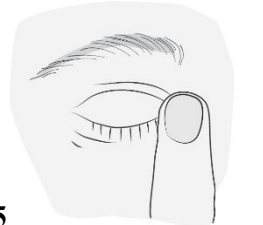
Boîte de 1, 3 ou 4 flacons contenant 2,5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mode d'administration

 1a 1b	- Sortez le flacon (figure 1a) de la boîte en carton et inscrivez la date d'ouverture sur la boîte en carton et sur le flacon dans l'espace prévu à cet effet. - Prenez le flacon de médicament et un miroir. - Lavez-vous les mains. - Retirez le bouchon (figure 1b).
---	---

 2	- Tenez le flacon à l'envers avec le pouce sur le rebord du flacon et les autres doigts sur le fond de la bouteille. Avant la première utilisation, pompez le flacon 15 fois de façon répétée (figure 2). Un éventuel aspect blanchâtre des gouttes ne doit pas causer de préoccupation.
 3	- Penchez la tête en arrière. Avec un doigt propre, tirez doucement votre paupière vers le bas pour créer un sillon entre la paupière et votre œil. La goutte sera déposée à cet endroit (figure 3). - Rapprochez l'embout du flacon de l'œil. Utilisez le miroir si cela vous aide.
 4	- Ne touchez pas votre œil, vos paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec le compte-gouttes. Cela pourrait infecter le collyre. - Pressez doucement le bas du flacon pour libérer une goutte de médicament à la fois (figure 4). - Si une goutte tombe à côté de votre œil, recommencez.
 5	- Après avoir utilisé le médicament, appuyez avec un doigt dans le coin de votre œil, près du nez, pendant 1 minute (figure 5). Ceci permet d'empêcher le médicament d'aller dans le reste du corps.
	- Si vous devez traiter les deux yeux, recommencez ces mêmes étapes pour l'autre œil. - Refermez bien le flacon immédiatement après utilisation. - Utilisez un seul flacon à la fois. Ne pas ouvrir le bouchon tant que vous n'avez pas besoin du flacon. - Jetez le flacon 4 semaines après la première ouverture, afin de prévenir les infections et utilisez un nouveau flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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: BE567120
LU: 2020100265

- 0898108 : Boîte de 1 flacon de 2,5 ml
- 0930527 : Boîte de 3 flacons de 2,5 ml

- 0930531 : Boîte de 4 flacons de 2,5 ml

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

Date de première autorisation: 28 juillet 2020

Date du dernier renouvellement: 18 juin 2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 03/2026