

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roclanda 50 microgrammes/mL + 200 microgrammes/mL collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution contient 50 microgrammes de latanoprost et 200 microgrammes de nétarsudil (sous forme de mésylate).

Excipient à effet notoire :

Un mL de solution contient 200 microgrammes de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution (collyre).

Solution limpide et incolore, pH 5 (environ).

Osmolalité : 280 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Roclanda est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome primitif à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire et chez lesquels une monothérapie par prostaglandines ou nétarsudil ne permet pas de réduire suffisamment la PIO.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Roclanda ne doit être instauré que par un ophtalmologiste.

Posologie

La dose recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s) une fois par jour, administrée le soir. La dose ne doit pas dépasser une instillation d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s) chaque jour.

Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation le soir suivant.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Roclanda chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Les données sur les interactions potentielles spécifiques de l'association latanoprost + nétarsudil sont décrites à la rubrique 4.5. Si l'association latanoprost + nétarsudil doit être utilisée de manière

concomitante avec d'autres médicaments ophtalmiques topiques, l'administration de chaque médicament doit être espacée d'au moins cinq minutes. En raison des propriétés vasodilatatrices du nétarsudil, les autres collyres doivent être administrés avant l'association latanoprost + nétarsudil. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation de l'association latanoprost + nétarsudil et peuvent être remises 15 minutes après l'administration (voir rubrique 4.4).

Comme pour tout collyre, afin de réduire une possible absorption systémique, une pression du sac lacrymal (occlusion ponctuelle) au niveau du canthus interne, pendant une minute, est recommandée après chaque instillation. Cette pression doit être réalisée immédiatement après l'instillation de chaque goutte.

Il convient d'éviter que l'embout du flacon n'entre en contact avec l'œil, les tissus voisins, les doigts ou toute autre surface afin d'éviter la contamination de la solution. L'utilisation de solutions contaminées peut entraîner de graves lésions oculaires et une perte de vision subséquente.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pigmentation de l'iris

Le latanoprost 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.

Il n'a pas été démontré que l'augmentation de la pigmentation de l'iris entraînait des séquelles cliniques néfastes, et le traitement par les médicaments contenant du latanoprost peut être poursuivi en cas de pigmentation de l'iris. Cependant, les patients devront être suivis régulièrement et si le contexte clinique l'impose, le traitement par les médicaments contenant du latanoprost pourra être arrêté.

Kératite herpétique

Les médicaments contenant du latanoprost doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique. Ils doivent être évités en cas de kératite à *Herpes simplex* actif ou chez les patients ayant des antécédents de kératites herpétiques récurrentes, en particulier associées à la prise d'analogues de prostaglandines.

Risque d'œdème maculaire

Des cas d'œdème maculaire ont été rapportés avec les médicaments contenant du latanoprost, principalement chez des patients aphaques, chez des patients pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure, porteurs d'un implant en chambre antérieure ou chez des patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire cystoïde (tels que la rétinopathie diabétique et l'occlusion veineuse rétinienne). Les médicaments contenant du latanoprost doivent être utilisés avec prudence chez les patients aphaques, chez des patients pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure, porteurs d'un implant en chambre antérieure ou chez des patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire cystoïde.

Risque d'iritis/uvéite

Les médicaments contenant du latanoprost doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus prédisposant aux iritis/uvéites.

Exacerbation de l'asthme

L'expérience du latanoprost chez les patients asthmatiques est limitée, toutefois des cas d'exacerbation de l'asthme et/ou de dyspnée ont été rapportés après commercialisation. Le traitement doit être utilisé avec prudence chez les patients asthmatiques jusqu'à ce que l'on dispose d'une expérience suffisante avec l'association latanoprost + nétarsudil .

Modification de la coloration de la peau périorbitaire

Une modification de la coloration de la peau périorbitaire a été observée lors du traitement par des médicaments contenant du latanoprost, la majorité des cas rapportés concernant des patients japonais. À ce jour, l'expérience montre que cette modification de la coloration de la peau périorbitaire n'est pas définitive et que dans certains cas, elle est réversible tout en poursuivant le traitement par latanoprost.

Modifications des cils

Le traitement par les médicaments contenant du latanoprost est susceptible de modifier progressivement les cils et le duvet palpébral de l'œil traité et de ses contours. Ces modifications incluent des cils ou un duvet plus longs, plus épais, plus pigmentés, en nombre plus important et une pousse mal orientée des cils. Les modifications des cils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Oedème réticulaire de l'épithélium cornéen

L'oedème réticulaire de l'épithélium cornéen (*Reticular epithelial corneal oedema*, RECE) a été rapporté après l'administration de médicaments contenant du nétarsudil, en particulier chez les patients présentant un oedème cornéen préexistant ou ayant subi précédemment une chirurgie oculaire. Le RECE disparaît généralement après l'arrêt du médicament contenant du nétarsudil. Les patients doivent être avertis qu'ils doivent contacter leur médecin s'ils ressentent une baisse de leur vision ou une douleur oculaire pendant le traitement par Roclanda.

L'efficacité de Roclanda n'a pas été étudiée au-delà de 12 mois.

Excipient à effet notoire

Chlorure de benzalkonium

Ce médicament contient du chlorure de benzalkonium.

Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium peut entraîner une irritation oculaire, des symptômes de sécheresse oculaire et qu'il peut affecter le film lacrymal, la surface de la cornée et modifier la couleur des lentilles de contact souples. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de sécheresse oculaire et chez les patients dont la cornée pourrait être endommagée. Une surveillance est nécessaire en cas d'utilisation prolongée chez ces patients.

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

Des études d'interaction *in vitro* ont montré que le mélange de collyres contenant du thiomersal avec l'association latanoprost + nétarsudil entraîne un précipité. Les autres collyres doivent être administrés à au moins cinq minutes d'intervalle (voir rubrique 4.2).

Des études *in vitro* ont indiqué que le nétarsudil peut inhiber les isoenzymes du CYP450 dans la cornée ; cependant, aucune preuve clinique d'interactions pharmacocinétiques locales n'a été observée 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 prostaglandines, ou dérivés de prostaglandines n'est pas recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou bien celles-ci sont limitées concernant l'utilisation de l'association latanoprost + nétarsudil chez la femme enceinte.

Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique au nétarsudil est négligeable (voir rubrique 5.2). Les études effectuées chez l'animal portant sur l'administration de nétarsudil par voie intraveineuse n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction, à des expositions cliniquement pertinentes (voir rubrique 5.3).

Le latanoprost possède des effets pharmacologiques potentiellement délétères sur la grossesse et/ou chez le fœtus/le nouveau-né (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, l'association latanoprost + nétarsudil ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le nétarsudil/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aucun effet sur le nouveau-né ou le nourrisson allaité n'est attendu, dans la mesure où l'exposition systémique au nétarsudil des femmes qui allaitent devrait être négligeable, toutefois aucune donnée clinique pertinente n'est disponible (voir rubrique 5.2). Le latanoprost et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Roclanda en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets du nétarsudil sur la fertilité de l'homme ou de la femme. Toutefois, aucun effet n'est attendu, dans la mesure où l'exposition systémique au nétarsudil est négligeable (voir rubrique 5.2). Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet du latanoprost sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Roclanda a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si une vision trouble transitoire survient au moment de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents dans les études cliniques sont l'hyperhémie conjonctivale (46 % des patients), une douleur au site d'instillation (14 %), une cornée verticillée (12 %) et un prurit oculaire (7 %). Aucun effet indésirable graves n'a été rapporté dans les études cliniques.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'association latanoprost + nétarsudil, administrée une fois par jour, ainsi qu'au cours des études cliniques et de la surveillance post-commercialisation avec les composants individuels latanoprost et nétarsudil. Les effets indésirables sont présentés selon la classification MedDRA par classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Rare	Kératite herpétique ²
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées, Contractions musculaires involontaires, Sensations vertigineuses, déficit du champ visuel ³
Affections oculaires	Très fréquent	Hyperhémie conjonctivale ¹ , Cornée verticillée ¹ , Douleur au site d'instillation, Hyperpigmentation de l'iris ² , Modifications des cils et du duvet Palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils) ²
	Fréquent	Hémorragie conjonctivale, Vision trouble, Augmentation du larmoiement, Érythème des paupières, Prurit oculaire, Irritation oculaire, Baisse de l'acuité visuelle, Oedème palpébral, Kératite ponctuée, Trouble cornéen, Oedème conjonctival, Conjonctivite allergique, Douleur oculaire, Sécheresse oculaire, Sensation de corps étranger dans les yeux, Bord de la paupière croûteux, Blépharite, Érythème au site d'instillation, Gêne au site d'instillation, Coloration de la cornée au colorant vital
	Peu fréquent	Prurit des paupières, Trouble conjonctival, Opacité cornéenne, Sécrétions oculaires anormales, Dépôts cornéens, Conjonctivite, Dacryosténose acquise, Inflammation oculaire, Paresthésie oculaire, Follicules conjonctivaux, Gonflement oculaire, Dysfonctionnement des glandes de Meibomius, Pigmentation cornéenne, Diplopie, Conjonctivite non infectieuse, Sensation anormale dans l'œil, Kératite, Trouble de la réfraction, Phénomène de Tyndall de la chambre antérieure,

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
		Irritation conjonctivale, Augmentation de la pression intraoculaire, Rash de la paupière, Sécheresse de la peau des paupières, Croissance des cils, Trouble lacrymal, Iritis, Défaut visuel, Dystrophie cornéenne, Sécheresse au site d'instillation, Prurit au site d'instillation, Réaction au site d'instillation, Complication oculaire associée au dispositif, Fatigue, Paresthésie au site d'instillation, Oedème maculaire, y compris œdème maculaire cystoïde ² , Uvéite ² , Hyperhémie oculaire, Rétinopathie diabétique ³ , Allergie oculaire ³ , Gêne oculaire, Troubles des paupières ³ , Ectropion ³ , Opacités du cristallin ³ , Asthénopie ³ , Hyperhémie épisclérale ³ , Vision avec halo ³ , Inflammation de la chambre antérieure ³ , Cécité ³ , Conjonctivochalasis, Eczéma des paupières ³ , Glaucome ³ , Synéchies de l'iris ³ , Iris bombé ³ , Hypertension oculaire ³ , Irritation au site d'instillation ³ , Yeux vitreux ³ , Oedème au site d'instillation ³ , Tache conjonctivale ³ , Rapport excavation papillaire/disque du nerf optique augmenté ³ , Madarose ³ , Pigmentation palpébrale, Trouble oculaire, Hémorragie rétinienne Photophobie
	Rare	Oedème cornéen ² , Érosion cornéenne ² , Oedème périorbitaire ² , Trichiasis ² , Distichiasis ² , Kyste de l'iris ² , Réaction cutanée localisée sur les paupières ² , Assombrissement de la peau des paupières ² , Pseudo-pemphigoïde oculaire avec atteinte de la conjonctive ²

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Très rare	Modifications périorbitaires et palpébrales provoquant un creusement du sillon palpébral ²
	Fréquence indéterminée	Oedème réticulaire de l'épithélium cornéen ³
Affections cardiaques	Peu fréquent	Angine de poitrine ² , Palpitations ²
	Très rare	Angor instable ²
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Épistaxis, Congestion nasale, Gêne nasale ³ , Rhinalgie ³ , Asthme ² , Dyspnée ²
	Rare	Exacerbation de l'asthme ²
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées, Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Dermatite de contact
	Peu fréquent	Lichénification, Sécheresse cutanée, Érythème, Trouble cutané, Dermatite allergique ³ , Pétéchies, Eczéma
	Rare	Prurit ²
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Douleur dans la mâchoire, Myalgie ² , Arthralgie ² , Polychondrite ³ , Faiblesse musculaire, Syndrome de Sjögren
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Douleur thoracique ²
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Excoriation ³

¹ Voir la rubrique *Description de certains effets indésirables* pour de plus amples informations

² Effet indésirable supplémentaire observé avec le latanoprost en monothérapie

³ Effet indésirable supplémentaire observé avec le nétarsudil en monothérapie

Description de certains effets indésirables

Hyperhémie conjonctivale

L'effet indésirable le plus fréquemment observé avec l'association latanoprost + nétarsudil dans les études cliniques était l'hyperhémie conjonctivale, et a été attribué à l'effet vasodilatateur des inhibiteurs de la Rho-kinase. L'hyperhémie conjonctivale était généralement d'intensité légère et sporadique. Toutefois, une hyperhémie modérée ou sévère a entraîné l'interruption du traitement pour une proportion relativement faible de sujets (5 % dans les études cliniques de phase III).

Cornée verticillée

Une cornée verticillée a été observée chez environ 13 % des patients dans les études cliniques contrôlées de phase III. La cornée verticillée survenue chez les patients traités par le latanoprost + nétarsudil a été observée pour la première fois après 4 semaines d'administration quotidienne. Cette réaction n'a entraîné aucune anomalie fonctionnelle apparente de la vision chez les patients. La majorité des cornées verticillées se sont résolues après l'interruption du traitement. L'incidence d'une cornée verticillée était plus élevée dans certaines sous-populations : les personnes âgées (≥ 65 ans) par rapport aux personnes plus jeunes (18,8 % contre 11,5 %), les hommes par rapport aux femmes (18,8 % contre 13,0 %) et les personnes d'origine caucasienne par rapport aux personnes d'autres origines (21,7 % contre 2,5 %).

Pigmentation de l'iris

Roclanda contient du latanoprost, un analogue de la prostaglandine F2 α . La majorité des effets indésirables associés au latanoprost sont de nature oculaire. Dans une étude de sécurité du latanoprost sur 5 ans, 33 % des patients ont développé une pigmentation de l'iris (rubrique 4.4).

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 ou vert-marron. Dans les études cliniques portant sur le latanoprost, ce changement de couleur des yeux débute 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 de l'iris diminue avec le temps et est stable pendant cinq ans. Les effets de l'augmentation pigmentaire au-delà de cinq ans n'ont pas été évalués. La modification de la couleur de l'iris est discrète dans la majorité des cas et souvent, n'est pas 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.

La modification de la couleur de l'iris est due 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 études cliniques menées jusqu'à ce jour.

Ni les *naevi*, 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 études cliniques.

Autres populations spécifiques

Sujets âgés

À l'exception de la cornée verticillée (voir ci-dessus), aucune différence dans le profil de sécurité de l'association latanoprost + nétarsudil n'a été mise en évidence entre les sujets de moins de 65 ans et ceux de 65 ans et plus.

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 le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

L'exposition systémique au composant nétarsudil de l'association latanoprost + nétarsudil après administration locale par voie oculaire s'est avérée négligeable.

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

En cas d'ingestion accidentelle de latanoprost, 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. La perfusion intraveineuse de latanoprost chez des volontaires sains à la dose de 3 microgrammes/kg n'a entraîné l'apparition d'aucun symptôme, mais les doses comprises entre 5,5 et 10 microgrammes/kg ont provoqué des nausées, des douleurs abdominales, des sensations vertigineuses, une fatigue, des bouffées de chaleur et des sueurs. Chez le singe, le latanoprost a été

perfusé 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 toutefois été observée chez les patients présentant un asthme modéré après l'administration locale par voie oculaire de latanoprost, à une dose égale à sept fois la dose thérapeutique de latanoprost.

En cas de surdosage topique de l'association latanoprost + nétarsudil, les yeux peuvent être rincés à l'eau du robinet. La prise en charge d'un surdosage repose sur des mesures symptomatiques et d'accompagnement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments ophtalmologiques, antiglaucomateux et myotiques,
Code ATC : S01EE51

Mécanisme d'action

Roclanda contient deux substances actives : le latanoprost et le nétarsudil. Ces deux composants réduisent la PIO en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Bien que le latanoprost et le nétarsudil réduisent tous deux la PIO en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse, leurs mécanismes d'action sont différents.

Des études chez l'animal et chez l'homme semblent indiquer que le principal mécanisme d'action du nétarsudil, un inhibiteur de Rho-kinase, est l'augmentation de l'écoulement par la voie trabéculaire. Ces études suggèrent également que le nétarsudil abaisse la PIO en réduisant la pression veineuse épiscclérale.

Des études chez l'animal et chez l'homme indiquent que le principal mécanisme d'action du latanoprost, un analogue de la prostaglandine F2 α , est l'augmentation de 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 de l'écoulement).

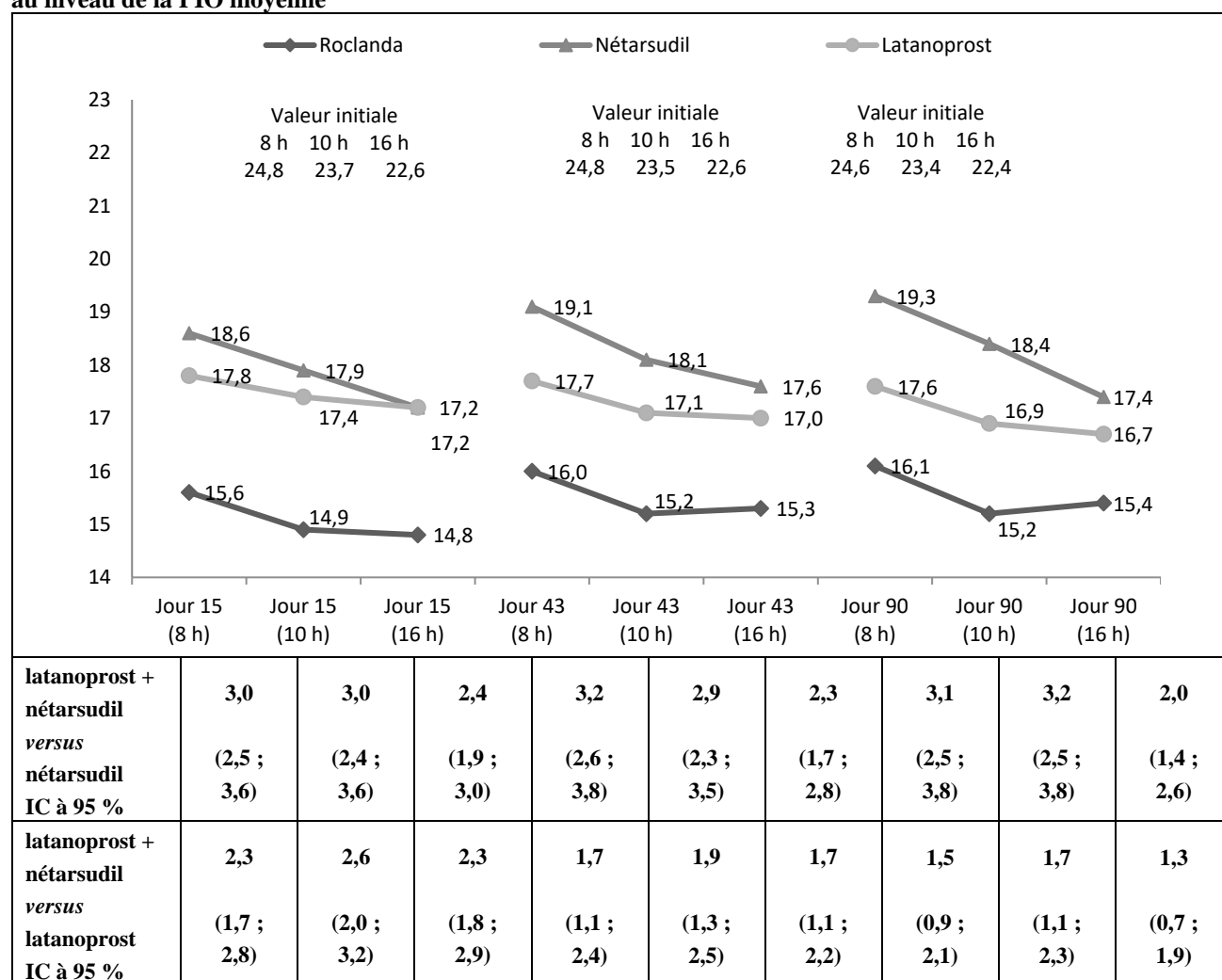
Efficacité et sécurité cliniques

Roclanda a été évalué dans 3 études cliniques multicentriques de phase III, randomisées et en double aveugle, conduites auprès de 1 686 patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire. Les études 301 et 302 ont été menées chez des patients ayant une PIO < 36 mmHg et ont comparé l'effet en termes de réduction de la PIO de l'association latanoprost + nétarsudil, administrée une fois par jour, à ceux obtenus lors de l'administration individuelle du nétarsudil 0,02 % une fois par jour et du latanoprost 0,005 % une fois par jour. La durée du traitement était de 12 mois pour l'étude 301 et de 3 mois pour l'étude 302. L'âge médian des participants à l'étude était de 66 ans (entre 18 et 99 ans). L'étude 303 a évalué l'efficacité hypotensive oculaire de l'association latanoprost + nétarsudil par rapport au bimatoprost 0,03 %/timolol 0,5 %. La durée du traitement était de 6 mois.

Les études 301 et 302 ont été conçues pour montrer la supériorité de l'association latanoprost + nétarsudil, administrée une fois par jour le soir par rapport à ses composants individuels, le nétarsudil 0,02 % une fois par jour et le latanoprost 0,005 % une fois par jour. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la PIO moyenne (estimée selon la méthode des moindres carrés), déterminée pour chacune des 9 mesures réalisées à 8 h, 10 h et 16 h, le jour 15, le jour 43 et le jour 90. L'effet de l'association latanoprost + nétarsudil, en termes de réduction de la PIO moyenne, était supérieur de 1 à 3 mmHg à l'effet d'une monothérapie de nétarsudil 0,02 % ou de latanoprost 0,005 %

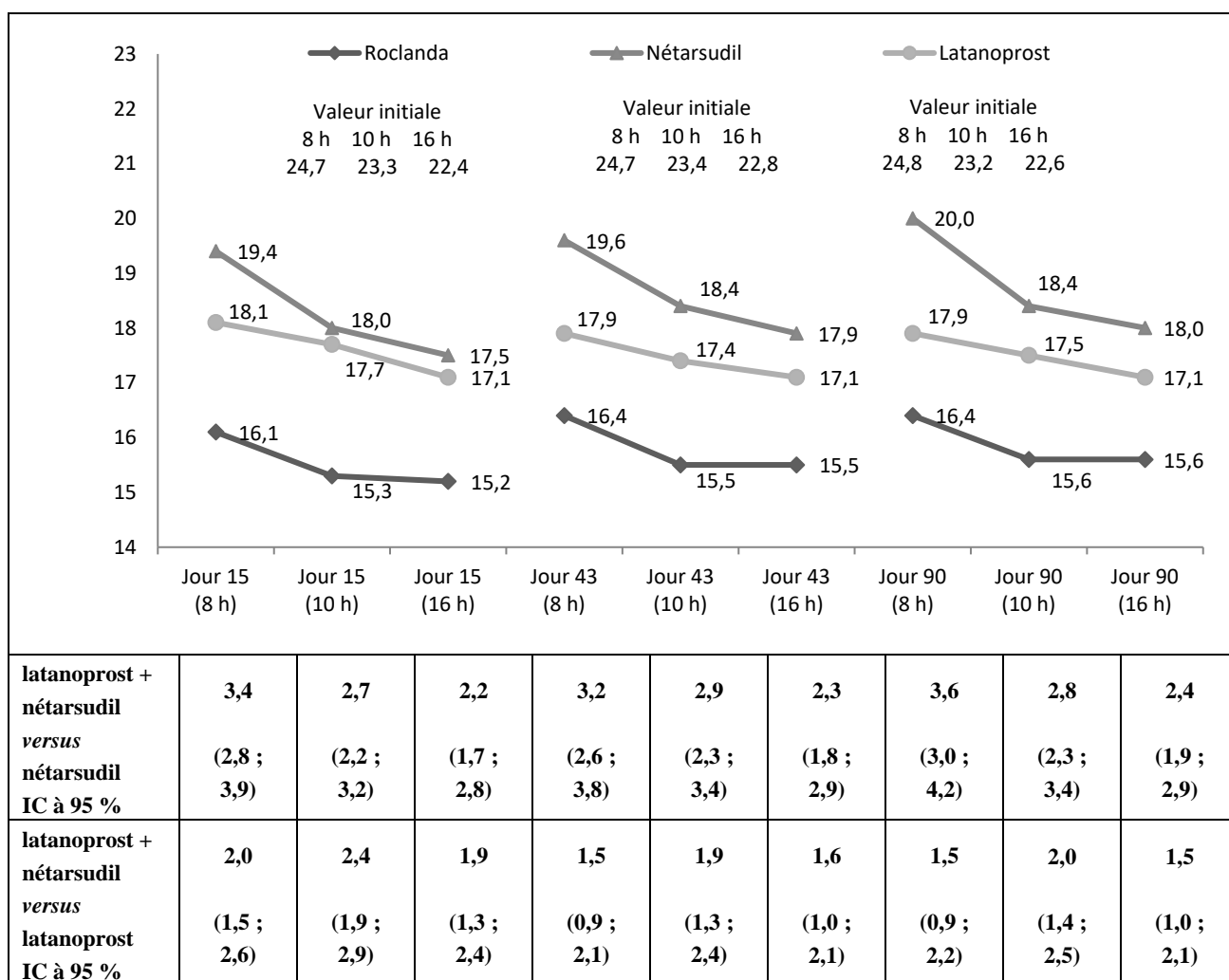
pendant 3 mois (Figures 1 et 2). Dans l'étude 301, les réductions de la PIO étaient maintenues, montrant la supériorité statistique de l'association latanoprost + nétarsudil pendant la période de traitement de 12 mois. Dans tous les cas, les différences au niveau de la PIO moyenne (estimée selon la méthode des moindres carrés) étaient cliniquement pertinentes et statistiquement significatives ($p < 0,0001$) jusqu'au mois 3. Environ 30 % des patients inclus dans les études de phase III avaient une PIO ≥ 27 mmHg à l'inclusion (132, 136 et 143 patients respectivement dans les groupes de traitement par latanoprost + nétarsudil, par latanoprost et par nétarsudil). Chez ces patients, il a été observé avec l'association latanoprost + nétarsudil une efficacité hypotonisante significativement supérieure à celle de ses composants individuels à tous les temps de mesure. Dans les deux études, le médicament en association a induit une réduction supplémentaire de la PIO de 1,7 mmHg à 3,7 mmHg par rapport au latanoprost en monothérapie et de 3,4 mmHg à 5,9 mmHg par rapport au nétarsudil en monothérapie.

Figure 1 : Étude 301 - PIO moyenne (mmHg) par groupe de traitement et différence entre les traitements au niveau de la PIO moyenne



À chaque temps de mesure après l'inclusion, la PIO moyenne (estimée selon la méthode des moindres carrés) a été obtenue à l'aide d'une analyse de covariance ajustée selon la PIO à l'inclusion et portait sur les données observées chez tous les patients randomisés (238 dans le groupe latanoprost + nétarsudil, 244 dans le groupe nétarsudil, 236 dans le groupe latanoprost).

Figure 2 : Étude 302 - PIO moyenne (mmHg) par groupe de traitement et différence entre les traitements au niveau de la PIO moyenne



À chaque temps de mesure après l'inclusion, la PIO moyenne (estimée selon la méthode des moindres carrés) a été obtenue à l'aide d'une analyse de covariance ajustée selon la PIO à l'inclusion et portait sur les données observées chez tous les patients randomisés (245 dans le groupe latanoprost + nétarsudil, 255 dans le groupe nétarsudil, 250 dans le groupe latanoprost).

Environ 67 % des patients inclus dans les groupes de traitement par latanoprost + nétarsudil des études de phase III étaient d'origine caucasienne et 30 % étaient d'origine africaine ou afro-américaine. Plus de la moitié d'entre eux avaient 65 ans ou plus. À l'exception de l'incidence de la cornée verticillée (voir rubrique 4.8), aucune autre différence en ce qui concerne le profil de sécurité n'a été observée selon les origines ethniques ou les tranches d'âge.

Dans les études 301 et 302, les taux de participation des patients jusqu'à la fin de l'étude étaient plus faibles dans les groupes de traitement par latanoprost + nétarsudil que dans le groupe de traitement par latanoprost. Les taux d'arrêt du traitement au 3^e mois en raison d'événements indésirables étaient de 8,7 % dans les groupes nétarsudil + latanoprost combinés contre 7,6 % dans les groupes nétarsudil combinés et 1,0 % dans les groupes latanoprost combinés. Dans l'étude 301, les taux d'arrêt du traitement au 12^e mois en raison d'événements indésirables étaient de 19,7 % dans le groupe latanoprost + nétarsudil contre 21,7 % dans le groupe nétarsudil et 1,7 % dans le groupe latanoprost. La majorité des arrêts du traitement étaient associés à des événements indésirables oculaires. L'événement indésirable le plus fréquemment signalé associé à un arrêt du traitement dans le groupe latanoprost + nétarsudil était l'hyperhémie conjonctivale (7,6 % au 12^e mois). La majorité des événements indésirables oculaires signalés avec l'association latanoprost + nétarsudil étaient d'intensité légère.

L'étude 303 était une étude prospective, en double aveugle, randomisée, multicentrique, avec comparateur actif, en groupes parallèles, d'une durée de 6 mois, évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité hypotensive oculaire de l'association latanoprost + nétarsudil par rapport à l'association bimatoprost + timolol chez 430 patients atteints d'une pression intraoculaire élevée. Les patients ont

été affectés aléatoirement à un schéma thérapeutique à dose fixe programmé d'une goutte de latanoprost + nétarsudil (218 patients), une fois par jour (1x/j) chaque soir dans les deux yeux ou d'une goutte du comparateur bimatoprost + timolol (212 patients), 1x/j chaque soir dans les deux yeux pendant environ 180 jours après une période de sevrage.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la comparaison de l'association latanoprost + nétarsudil à l'association bimatoprost + timolol sur la PIO moyenne aux temps de mesure spécifiés à la semaine 2, semaine 6 et à 3 mois. L'analyse principale a été effectuée dans la population ITT (en intention de traiter) avec une imputation par la méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov (MCCM). Cette analyse a démontré la non-infériorité clinique de la solution ophtalmique latanoprost + nétarsudil, par rapport à bimatoprost + timolol, administrée 1x/j chez la population ITT, la limite supérieure des IC à 95 % se situant autour de la différence (latanoprost + nétarsudil – bimatoprost + timolol) $\leq 1,5$ mmHg sur l'ensemble des 9 temps de mesure et $\leq 1,0$ mmHg à la majorité (6 sur 9) des temps de mesure entre la semaine 2 et le mois 3, répondant ainsi aux critères de succès. Le seuil de non-infériorité clinique de l'association latanoprost + nétarsudil 1x/j par rapport à bimatoprost + timolol 1x/j (différence entre groupes $\leq 1,5$ mmHg) a été démontré dans la population PP (per protocol) à 8 des 9 temps de mesure (8 h, 10 h et 16 h) de la semaine 2 jusqu'au mois 3, en utilisant la méthode MCCM. Toutefois, la non-infériorité clinique n'a pas été globalement satisfaite dans la mesure où, au temps de mesure de 8 h de la semaine 6, la limite supérieure de l'IC à 95 % était de 1,55. Globalement, une réduction similaire de la PIO moyenne d'environ 9,5 mmHg a été observée sur l'ensemble de la journée, entre les deux groupes de traitement, latanoprost + nétarsudil et bimatoprost + timolol.

Le taux global d'arrêt du traitement à l'étude en raison d'événements indésirables émergeant du traitement (EIET) était de 11,2 %. Davantage de patients dans le groupe de traitement latanoprost + nétarsudil 1x/j ont arrêté le traitement à l'étude en raison d'un EIET (20,2 %) par rapport au groupe bimatoprost + timolol 1x/j (1,9 %), et la majorité des EIET entraînant un arrêt du traitement était des EIET oculaires. Aucun événement indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté dans les groupes de traitement, et le profil de sécurité demeure cohérent avec le profil connu de l'association latanoprost + nétarsudil, et/ou du latanoprost ou du nétarsudil seul.

L'efficacité et la sécurité de l'association latanoprost + nétarsudil chez les patients présentant une atteinte de l'épithélium cornéen ou des pathologies oculaires concomitantes, comme une pseudoexfoliation ou le syndrome de dispersion pigmentaire, n'ont pas été établies.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Roclanda dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les expositions systémiques au nétarsudil et à son métabolite actif, AR-13503, ont été évaluées chez 18 sujets sains après administration locale de nétarsudil 200 microgrammes/mL une fois par jour (une goutte dans chaque œil le matin) pendant 8 jours. Aucune concentration plasmatique quantifiable de nétarsudil [limite inférieure de quantification (LIQ) 0,100 ng/mL] n'a été observée après l'administration des gouttes le 1^{er} jour et le 8^e jour. Une seule concentration plasmatique de 0,11 ng/mL du métabolite actif a été observée chez un sujet le 8^e jour, 8 heures après l'administration des gouttes.

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 active pénétrant dans l'humeur aqueuse est hydrolysée au cours du passage à travers la cornée. 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 administration locale chez le singe, le latanoprost est principalement distribué dans le segment antérieur, la conjonctive et les paupières. Seule une quantité infime atteint le segment postérieur.

Biotransformation

Après administration locale par voie oculaire, le nétarsudil est métabolisé dans l'œil par des estérases en un métabolite actif, AR-13503.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Nétarsudil

Les données non cliniques sur le nétarsudil issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

L'administration intraveineuse de nétarsudil à des rates et des lapines gravides pendant l'organogenèse n'a pas produit d'effets indésirables sur l'embryon et le fœtus à des expositions systémiques cliniquement pertinentes. Chez des rates gravides, l'administration de doses égales à 0,1 mg/kg/jour n'a entraîné aucun effet indésirable sur la mère ou l'embryon et le fœtus, alors que l'administration de doses supérieures ou égales à 0,3 mg/kg/jour a entraîné une augmentation des pertes post-implantatoires et une réduction de la viabilité fœtale. Chez des lapines gravides, l'administration de doses égales à 3 mg/kg/jour n'a entraîné aucun effet sur la mère ou l'embryon et le fœtus, alors que l'administration de doses égales à 5 mg/kg/jour a entraîné une augmentation des pertes post-implantatoires et une diminution du poids fœtal.

Aucune étude de longue durée chez l'animal n'a été effectuée pour évaluer le potentiel cancérogène du nétarsudil.

Le test de mutation génique sur bactéries, le test de mutation génique sur cellules de lymphome de souris et le test des micronoyaux chez le rat ont révélé que le nétarsudil n'est pas mutagène.

Un test de phototoxicité *in vitro* modifié 3T3 NRU-PT, dont la longueur d'onde a été étendue pour inclure la lumière UVB, a révélé qu'un effet phototoxique ne peut être exclus pour le nétarsudil et son métabolite actif AR-13503.

Latanoprost

Les toxicités oculaire et systémique du latanoprost ont été étudiées chez plusieurs espèces animales. Le latanoprost est généralement bien toléré, avec une marge de sécurité d'au moins 1 000 entre la dose thérapeutique administrée par voie oculaire 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 chez l'animal 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 microgramme/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. Cet effet est réversible et se produit à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Il n'a pas été observé chez l'homme.

Les tests de mutation réverse sur bactéries, les tests de mutation génique sur cellules de lymphome de souris, ainsi que le test des micronoyaux 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 F2 α , 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 cancérogenèse 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 observé après administration intraveineuse de latanoprost (aux doses de 5, 50 et 250 microgrammes/kg/jour). Toutefois, le latanoprost a induit un effet embryo-létal chez le lapin à des doses supérieures ou égales 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 potentiel tératogène n'a été détecté.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium
Mannitol (E 421)
Acide borique
Hydroxyde de sodium (E 524) (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Flacon ouvert : 4 semaines après la première ouverture du flacon. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Roclanda est conditionné dans des flacons transparents en polyéthylène basse densité (2,5 mL dans un récipient de 4 mL) avec embout en polyéthylène basse densité, munis de bouchons à vis blancs en polypropylène et d'une bague d'inviolabilité.

Boîte contenant 1 ou 3 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1502/001
EU/1/20/1502/002

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

Date de première autorisation : 7 janvier 2021
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Santen Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Finlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Roclanda 50 microgrammes/mL + 200 microgrammes/mL collyre en solution
latanoprost + nétarsudil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de solution contient 50 microgrammes de latanoprost et 200 microgrammes de nétarsudil (sous forme de mésylate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de benzalkonium, acide borique, mannitol, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Collyre en solution.

1 x 2,5 mL

3 x 2,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie oculaire.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Éliminer 4 semaines après la première ouverture. Une fois ouvert, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Date d'ouverture : _____

Date d'ouverture (1) : _____

Date d'ouverture (2) : _____

Date d'ouverture (3) : _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1502/001
EU/1/20/1502/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Roclanda

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Roclanda 50 microgrammes/mL + 200 microgrammes/mL collyre en solution
latanoprost + nétarsudil
Voie oculaire

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,5 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Roclanda 50microgrammes/mL + 200 microgrammes/mL collyre en solution latanoprost + nétarsudil

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Roclanda et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Roclanda
3. Comment utiliser Roclanda
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Roclanda
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Roclanda et dans quels cas est-il utilisé

Roclanda contient deux substances actives : le latanoprost et le nétarsudil. Le latanoprost appartient à un groupe de médicaments appelés « analogues des prostaglandines ». Le nétarsudil appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de la Rho kinase ». Ils agissent de manière différente pour réduire la quantité de liquide à l'intérieur de l'œil et ainsi diminuer la pression intraoculaire.

Roclanda est utilisé pour réduire la pression intraoculaire chez les adultes qui ont une affection oculaire connue sous le nom de glaucome ou chez les adultes qui présentent une élévation de la pression intraoculaire. Une pression intraoculaire trop élevée peut endommager la vue.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Roclanda

N'utilisez jamais Roclanda

- si vous êtes allergique au latanoprost ou au nétarsudil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Roclanda, si vous pensez être dans l'une des situations suivantes :

- si vos yeux sont secs ;
- si vous ou votre enfant souffrez de problèmes oculaires (tels que douleurs oculaires, irritation ou inflammation, vision trouble) ;
- si vous êtes atteint(e) d'asthme sévère ou d'asthme mal contrôlé ;
- si vous avez présenté ou présentez actuellement une infection virale de l'œil causée par le virus *Herpes simplex*.
- si vous portez des lentilles de contact. Vous pouvez continuer à utiliser Roclanda, mais suivez les instructions destinées aux porteurs de lentilles de contact à la rubrique 3.

N'utilisez jamais Roclanda plus d'une fois par jour, car vous pourriez présenter plus d'effets indésirables.

Informez votre médecin si vous ressentez une baisse de la vue ou une douleur oculaire pendant le traitement par ce médicament. Cela pourrait être dû à un type de gonflement de la couche externe transparente de l'oeil (oedème réticulaire de l'épithélium cornéen). Cet effet a été rapporté après l'administration de ce médicament dans les yeux de patients présentant certains facteurs de risque, notamment de patients ayant subi une intervention chirurgicale au niveau des yeux. Cet effet s'améliore généralement après l'arrêt du médicament.

Enfants et adolescents

Roclanda ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car on ignore s'il est sûr ou efficace dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Roclanda

Roclanda peut interagir avec d'autres médicaments. Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament, en particulier ceux contenant un autre analogue de prostaglandine comme le latanoprost (voir rubrique 3 « Comment utiliser Roclanda »).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. N'utilisez pas Roclanda si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Roclanda a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Vous pourrez constater que votre vision est trouble ou anormale juste après avoir utilisé Roclanda. Ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines jusqu'à disparition des symptômes.

Roclanda contient du chlorure de benzalkonium

Ce médicament contient du chlorure de benzalkonium qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples et peut changer la couleur des lentilles. Vous devez enlever vos lentilles de contact avant d'utiliser ce médicament et pouvez les remettre 15 minutes après (voir rubrique 3 « Comment utiliser Roclanda »).

Le chlorure de benzalkonium peut également causer une irritation oculaire, surtout si vous avez les yeux secs ou des affections de la cornée (la couche transparente à l'avant de l'œil). Si vous ressentez une sensation anormale dans l'œil, des picotements ou une douleur dans l'œil après avoir utilisé ce médicament, parlez-en à votre médecin.

3. Comment utiliser Roclanda

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisez Roclanda uniquement pour vos yeux (utilisation oculaire).

La dose recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s) une fois par jour, administrée le soir. Utilisez le médicament chaque jour à peu près à la même heure. Ne l'utilisez pas plus d'une fois par jour.

Ne pas utiliser plus d'une goutte dans l'œil affecté une fois par jour.

Comment l'utiliser



- Lavez-vous les mains avant de commencer. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation de latanoprost + nétarsudil (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).
- Ne touchez pas l'embout compte-gouttes avec vos doigts lors de l'ouverture ou de la fermeture du flacon. Vous risqueriez de contaminer le collyre.
- Enlevez le bouchon du flacon, puis posez-le à l'envers sur une surface propre. Tenez toujours le flacon en veillant à ce que l'embout n'entre pas en contact avec quoi que ce soit.
- Tenez le flacon tête en bas, entre le pouce et les autres doigts.
- Penchez la tête en arrière.
- Avec un doigt propre, tirez votre paupière inférieure vers le bas pour créer un « espace » entre la paupière et votre œil. La goutte sera déposée à cet endroit.
- Rapprochez l'embout compte-gouttes de l'œil. Faites-le devant un miroir si cela peut vous aider.
- Ne touchez pas votre œil, votre paupière, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes. Vous risqueriez de contaminer le collyre.
- Pressez légèrement le flacon pour libérer une goutte de Roclanda dans l'œil.
- N'appliquez qu'une seule goutte dans l'œil à chaque fois. Si une goutte tombe à côté de votre œil, recommencez.
- Appuyez avec un doigt sur le coin de votre œil près du nez. Maintenez la pression pendant 1 minute tout en gardant l'œil fermé.
- **Si vous devez traiter les deux yeux**, répétez les étapes pour l'autre œil pendant que le flacon est ouvert.
- Remettez le bouchon pour refermer le flacon.
- Remettez le flacon dans sa boîte pour protéger le collyre de la lumière jusqu'à ce que vous ayez besoin de le réutiliser.

Si vous utilisez d'autres collyres, attendez au moins cinq minutes après les avoir administrées, puis utilisez Roclanda en dernier en raison de la capacité du nétarsudil à dilater les vaisseaux sanguins. Si vous utilisez des pommades oculaires, celles-ci doivent être appliquées en dernier.

Si vous avez utilisé plus de Roclanda que vous n'auriez dû

Rincer l'œil à l'eau tiède. Ne mettez pas d'autre goutte jusqu'à ce que le moment soit venu de mettre la goutte suivante.

Si vous oubliez d'utiliser Roclanda

Continuez votre traitement en prenant la dose suivante, comme prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Roclanda

N'arrêtez pas d'utiliser Roclanda sans en parler d'abord à votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser Roclanda, la pression intraoculaire ne sera pas contrôlée, ce qui pourrait entraîner une perte de vision.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Vous pouvez généralement continuer à utiliser les gouttes, sauf si les effets sont graves. Si vous êtes inquiet, consultez votre médecin ou votre pharmacien. N'arrêtez pas d'utiliser ces gouttes ophtalmiques sans en parler à votre médecin.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec Roclanda et d'autres médicaments contenant uniquement du latanoprost ou du nétarsudil :

- **Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)**
 - *Effets oculaires :*
 - Rougeur de l'œil ; dépôts fins sur le devant de l'œil (cornée verticillée)
 - Douleur à l'endroit où les gouttes ont été instillées
 - Augmentation progressive de la quantité de pigment brun de la partie colorée de l'œil (l'iris) conduisant à une modification progressive de la couleur de l'œil
 - Modification progressive de la couleur (assombrissement), de la longueur, de l'épaisseur et du nombre de cils.
- **Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)**
 - *Effets oculaires :*
 - Rougeur générale des yeux peu après l'application des gouttes ; taches ou zones de rougeur oculaire
 - Infection ou inflammation de l'œil ; conjonctivite (inflammation de l'œil ou vaisseaux sanguins proéminents) causée par une réaction allergique ; sécheresse de l'œil ou petites érosions du film lacrymal à la surface de l'œil (kératite ponctuée);
 - Écoulement oculaire ; yeux larmoyants
 - Démangeaisons des paupières ; gonflement autour de l'œil ; croûtes sur les paupières
 - Opacification de l'œil et légère baisse de la vision ; vision trouble
 - Douleur oculaire ; sensation de grains de sable ou de quelque chose dans l'œil
 - *Effets indésirables généraux*
 - Rougeur ou démangeaisons de la peau du visage.
- **Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)**
 - *Effets oculaires :*
 - Augmentation de la pression intraoculaire
 - Inflammation de la partie colorée de l'œil (l'iris) ; gonflement de l'iris
 - Augmentation des plis de la couche transparente de l'œil au niveau de sa jonction avec la paupière inférieure (conjonctivochalase) ; petites taches colorées à la surface de l'œil ; yeux brillants/vitreux ; fatigue ; engourdissement ou sensation de brûlure dans l'œil ; sensibilité accrue à la lumière
 - Allergie oculaire
 - Cécité ; vision trouble, double ou en halo
 - Obstruction des canaux lacrymaux ; sécheresse oculaire causée par l'inflammation des glandes des paupières
 - Retournement anormal vers l'extérieur de la paupière inférieure ; perte des cils (madarose) ; décoloration de la peau des paupières
 - Maladie oculaire liée au diabète (rétinopathie diabétique).
 - *Effets indésirables dans d'autres parties du corps*
 - Nez bouché ; saignement de nez ; gêne et douleur nasales
 - Maux de tête ; sensations vertigineuses ; malaise (nausées et vomissements)
 - Rougeur ou démangeaisons de la peau ; peau sèche ; épaissement de la peau ; grattage de la peau
 - Douleurs ou spasmes ou faiblesse musculaires ; douleurs articulaires ; douleur au niveau de la mâchoire ; inflammation du cartilage

- Douleur thoracique (angine de poitrine) ; perception des battements du cœur (palpitations)
- Asthme ; essoufflement (dyspnée).
- **Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)**
 - *Effets oculaires :*
 - Gonflement ou érosion avec atteinte de la surface de l'œil ; gonflement autour de l'œil (œdème périorbitaire) ; cicatrisation de la surface de l'œil
 - Croissance des cils dans la « mauvaise » direction
 - Zone remplie de liquide au niveau de la partie colorée de l'œil (kyste de l'iris)
 - Réactions cutanées locales sur les paupières ; assombrissement de la peau des paupières
 - Infection virale de l'œil causée par le virus *Herpes simplex* (VHS).
 - *Effets indésirables dans d'autres parties du corps*
 - Aggravation de l'asthme
 - Démangeaisons cutanées sévères.
- **Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)**
 - *Effets oculaires :*
 - Aspect enfoncé des yeux (enfoncement du sillon palpébral).
 - *Effets indésirables dans d'autres parties du corps*
 - Aggravation des symptômes d'angine de poitrine chez les patients présentant également une maladie cardiaque.
- **Effet indésirable de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
 - *Effets oculaires :*
 - Gonflement de la couche externe transparente de l'oeil (Oedème réticulaire de l'épithélium cornéen)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Roclanda

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étui et sur l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon non ouvert : à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après ouverture du flacon : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas le flacon 4 semaines après la première ouverture pour prévenir les infections et utiliser un nouveau flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Roclanda

- Les substances actives sont le latanoprost et le nétarsudil. Un mL de solution contient 50 microgrammes de latanoprost et 200 microgrammes de nétarsudil (sous forme de mésylate).
- Les autres composants sont le chlorure de benzalkonium (voir rubrique 2 « Roclanda contient du chlorure de benzalkonium »), le mannitol (E 421), l'acide borique, l'hydroxyde de sodium (E524) (pour l'ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Roclanda et contenu de l'emballage extérieur

Roclanda 50 microgrammes/mL + 200 microgrammes/mL collyre, solution (gouttes oculaires) est un collyre en solution se présentant sous la forme d'un liquide limpide contenu dans un flacon en plastique. Chaque flacon contient 2,5 mL de médicament et chaque emballage contient 1 ou 3 flacons muni d'un bouchon à vis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Santen Oy
Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finlande

Fabricant

Santen Oy
Kelloportinkatu 1, 33100 Tampere, Finlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Santen Oy
Tél/Tel: +32 (0) 24019172

Lietuva

Santen Oy
Tel: +370 37 366628

България

Santen Oy
Тел.: +40 21 528 0290

Luxembourg/Luxemburg

Santen Oy
Tél/Tel: +352 (0) 27862006

Česká republika

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Magyarország

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Danmark

Santen Oy
Tlf.: +45 898 713 35

Malta

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Deutschland

Santen GmbH
Tel: +49 (0) 3030809610

Nederland

Santen Oy
Tel: +31 (0) 207139206

Eesti

Santen Oy
Tel: +372 5067559

Norge

Santen Oy
Tlf: +47 21939612

Ελλάδα

Santen Oy
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

Österreich

Santen Oy
Tel: +43 (0) 720116199

España

Santen Pharmaceutical Spain S.L.
Tel: +34 914 142 485

Polska

Santen Oy
Tel.: +48(0) 221042096

France

Santen S.A.S.

Tél: +33 (0) 1 70 75 26 84

Hrvatska

Santen Oy

Tel: +358 (0) 3 284 8111

Ireland

Santen Oy

Tel: +353 (0) 16950008

Ísland

Santen Oy

Sími: +358 (0) 3 284 8111

Italia

Santen Italy S.r.l.

Tel: +39 0236009983

Κύπρος

Santen Oy

Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

Latvija

Santen Oy

Tel: +371 677 917 80

Portugal

Santen Oy

Tel: +351 308 805 912

România

Santen Oy

Tel: +358 (0) 3 284 8111

Slovenija

Santen Oy

Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Slovenská republika

Santen Oy

Tel: +358 (0) 3 284 8111

Suomi/Finland

Santen Oy

Puh/Tel: +358 (0) 974790211

Sverige

Santen Oy

Tel: +46 (0) 850598833

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.