

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Latanoprost EG 50 microgrammes/ml collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de collyre contient 50 microgrammes de latanoprost.

2,5 ml de collyre en solution (contenu d'un flacon) contiennent 125 microgrammes de latanoprost.

Une goutte contient approximativement 1,5 microgrammes de latanoprost.

Excipient à effet notoire

Un ml de collyre en solution contient 0,2 mg de chlorure de benzalkonium et 6,34 mg de phosphates.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution (collyre)

La solution est un liquide transparent et incolore.

pH 6.4-7.0

Osmolalité 240-290 mOsm/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints d'un glaucome à angle ouvert et d'hypertension oculaire.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (y compris les sujets âgés):

La dose recommandée est d'une goutte une fois par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s). L'effet est optimal lorsque Latanoprost EG est administré le soir.

Latanoprost EG ne peut être administré plus d'une fois par jour car il a été démontré qu'une administration plus fréquente réduisait l'effet hypotenseur sur la pression intraoculaire.

En cas d'oubli d'une dose, le traitement sera poursuivi en administrant la dose suivante au moment habituel.

Population pédiatrique

Latanoprost EG 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 (4 patients) sont limitées (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Comme pour tous les collyres, il est recommandé, pour éviter une éventuelle absorption systémique, de comprimer le sac lacrymal pendant une minute au niveau de la commissure palpébrale interne (occlusion du point lacrymal) et ce, immédiatement après l'instillation de chaque goutte.

Les lentilles de contact doivent être ôtées avant l'instillation du collyre et peuvent être remises après 15 minutes.

En cas d'administration de plus d'un médicament ophtalmique topique, les différents médicaments doivent être administrés à intervalle d'au moins 5 minutes.

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

Le latanoprost peut modifier progressivement la couleur de l'œil en augmentant la quantité de pigments bruns dans l'iris. Avant de commencer le traitement, les patients doivent être avertis de la possibilité d'une modification permanente de la couleur de l'œil. Un traitement unilatéral peut donner lieu à une hétérochromie permanente.

Cette modification de la couleur de l'œil a surtout été observée chez des patients dont les iris étaient de couleur hétérogène, par exemple bleu/brun, gris/brun, jaune/brun ou vert/brun. Dans les études réalisées avec le latanoprost, cette modification est généralement apparue au cours des 8 premiers mois de traitement, rarement au cours de la seconde ou troisième année, et n'a pas été observée après la quatrième année de traitement. Le taux de progression de la pigmentation de l'iris diminue avec le temps et est stable durant cinq ans. L'effet d'une pigmentation accrue au-delà de cinq ans n'a pas été évalué. Dans une étude ouverte de sécurité menée pendant 5 ans avec le latanoprost, 33% des patients ont développé une pigmentation de l'iris (voir rubrique 4.8). Dans la plupart des cas, la modification de la couleur de l'iris est légère; elle n'est souvent pas perçue cliniquement. Son incidence, chez les patients dont les iris étaient de couleur hétérogène, variait de 7 à 85% ; elle était maximale chez les patients dont les iris étaient jaune-brun. Chez les patients ayant des yeux uniformément bleus, aucune modification n'a été observée ; chez les patients ayant des yeux uniformément gris, verts ou bruns, elle n'a été observée que très rarement.

La modification de couleur 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. Typiquement, la pigmentation brune autour de la pupille s'étend de manière concentrique vers la périphérie de l'œil affecté mais il est possible que l'entière de l'iris ou des parties seulement deviennent plus brunes. Après l'arrêt du traitement, aucune augmentation ultérieure de la pigmentation brune n'a été observée. Jusqu'à présent, dans les études cliniques, cette modification n'a été mise en rapport avec aucun symptôme ou aucune modification pathologique.

Les nævus et les taches de l'iris n'ont pas été influencés par le traitement. Aucune accumulation de pigment dans le réseau trabéculaire ou à un autre endroit de la chambre antérieure n'a été observée lors des

études cliniques. Sur base de l'expérience clinique accumulée pendant 5 ans, l'augmentation de la pigmentation de l'iris ne semble pas avoir de conséquences cliniques négatives; l'administration du latanoprost peut être poursuivie en cas de pigmentation de l'iris. Les patients doivent cependant être régulièrement suivis et, si la situation clinique le justifie, le traitement par latanoprost peut être arrêté.

L'expérience dont on dispose à propos de l'utilisation de latanoprost dans le glaucome chronique à angle fermé, dans le glaucome à angle ouvert chez les patients pseudophaques et dans le glaucome pigmentaire est limitée. On ne dispose d'aucune expérience concernant l'utilisation de latanoprost dans le glaucome inflammatoire et néovasculaire, dans les maladies oculaires inflammatoires ou dans le glaucome congénital. Le latanoprost a peu d'effet, voire aucun, sur la pupille mais on ne dispose d'aucune expérience dans les crises aiguës de glaucome à angle fermé. Il est dès lors recommandé d'utiliser le latanoprost avec prudence dans ces conditions jusqu'à ce que l'on dispose d'une plus grande expérience.

Les données concernant l'utilisation du latanoprost en période périopératoire lors de la chirurgie de la cataracte sont limitées. Chez ces patients, le latanoprost sera utilisé avec prudence.

Latanoprost sera utilisé avec prudence chez des patients ayant des antécédents de kératite herpétique et doit être évité en cas de kératite active, due à l'Herpès simplex, et chez des patients ayant des antécédents de kératite herpétique récurrente, qui est associée spécifiquement aux analogues de prostaglandines.

Des cas d'œdème maculaire ont été décrits (voir rubrique 4.8) essentiellement chez des patients aphaques, des patients pseudophaques présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin ou porteurs de lentilles de chambre antérieure ou des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire kystoïde (tels que rétinopathie diabétique et occlusion de la veine rétinienne). Le latanoprost devrait être utilisé avec prudence chez les patients aphaques, les patients pseudophaques présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin ou porteurs de lentilles de chambre antérieure ainsi que chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire kystoïde.

Le latanoprost peut être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus prédisposant à l'iritis/uvéïte.

L'expérience dont on dispose chez les patients asthmatiques est limitée, mais quelques cas d'exacerbation de l'asthme et/ou de dyspnée ont été rapportés depuis la commercialisation du latanoprost. Les patients asthmatiques doivent donc être traités avec prudence jusqu'à ce que l'on dispose d'une expérience suffisante (voir également rubrique 4.8).

Un changement de la couleur de la peau périorbitaire a été observé; la plupart des cas ont été décrits chez des patients japonais. L'expérience dont on dispose jusqu'à présent montre que la modification de la couleur de la peau périorbitaire n'est pas permanente et a, dans certains cas, disparu lors de la poursuite du traitement par latanoprost.

Le latanoprost peut progressivement modifier les cils et les poils palpébraux de l'œil traité et des zones environnantes; ces modifications incluent une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation, du nombre de cils ou de poils et une croissance mal orientée des cils. Les modifications 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 (4 patients) 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 primaire (PCG), la chirurgie (c'est-à-dire la trabéculotomie/goniotomie) reste le traitement de première intention.

La sécurité d'emploi à long terme n'a pas encore été établie chez les enfants.

Excipients

Ce médicament contient du chlorure de benzalkonium, qui est généralement utilisé comme agent de conservation dans les produits ophtalmiques. Le chlorure de benzalkonium a été rapporté comme étant la cause d'une kératopathie ponctuée et/ou d'une kératopathie ulcéralive toxique, il peut causer une irritation oculaire et est connu pour modifier la couleur des lentilles de contact souples. Une surveillance étroite s'impose lors de l'utilisation fréquente ou prolongée de latanoprost chez des patients souffrant de sécheresse oculaire ou d'une altération de la cornée. Les lentilles de contact pouvant absorber le chlorure de benzalkonium, elles doivent être ôtées avant l'application de latanoprost mais peuvent être remises après 15 minutes (voir rubrique 4.2).

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

On ne dispose d'aucune donnée définitive en matière d'interactions médicamenteuses.

Des cas d'élévation paradoxale de la pression intraoculaire ont été rapportés après l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues de prostaglandines. L'utilisation de deux ou plusieurs prostaglandines, analogues de prostaglandines ou dérivés de prostaglandines n'est dès lors pas recommandée.

Population pédiatrique

Les études d'interactions n'ont été menées que chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de ce médicament en cas d'utilisation pendant la grossesse chez l'être humain n'a pas été établie. Il peut avoir des effets pharmacologiques toxiques sur l'évolution de la grossesse, sur l'enfant à naître et sur le nouveau-né. Le latanoprost ne peut dès lors pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Le latanoprost et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel. C'est pourquoi Latanoprost EG ne peut pas être utilisé chez les femmes qui allaitent ou, le cas échéant, l'allaitement devrait être arrêté.

Fertilité

Aucun effet du latanoprost sur la fécondité mâle ou femelle 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

Comme avec d'autres préparations à usage ophtalmique, l'instillation du collyre peut troubler temporairement la vision. Les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que la vision redevienne normale.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de tolérance

La majorité des effets indésirables ont trait au système oculaire. Dans une étude ouverte de sécurité menée pendant 5 ans avec le latanoprost, 33% des patients ont développé une pigmentation de l'iris (voir rubrique 4.4). Les autres effets indésirables oculaires sont généralement passagers et surviennent lors de l'administration de la dose.

b. Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence, comme suit: 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 ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Des classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations				Kératite herpétique*§	
Affections du système nerveux			Céphalées* ; vertiges*		
Affections oculaires	Hyperpigmentation de l'iris ; hyperémie conjonctivale légère à modérée ; irritation oculaire (sensation de brûlure, de poussière dans l'oeil, de démangeaison, de piqure et de corps étranger) ; modification des cils et des poils palpébraux de la paupière (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils)	Kératite ponctuée, la plupart du temps asymptomatique ; blépharite ; douleur oculaire ; photophobie ; conjonctivite *	Œdème palpébral ; sécheresse oculaire ; kératite* ; vision floue ; œdème maculaire y compris œdème maculaire cystoïde* ; uvéite*	Iritis* ; œdème de la cornée* ; érosion de la cornée ; œdème périorbitaire ; trichiasis* ; distichiasis ; kyste de l'iris*§ ; réaction cutanée localisée au niveau des paupières ; Assombrissement de la peau palpébrale des paupières ; pseudopapillome hémorragique de la conjonctive oculaire*§	Modifications périorbitales et Palpébrales donnant lieu à un approfondissement de la scissure des paupières

Affections cardiaques:			Angor ; palpitations*		Angor instable
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme* ; dyspnée*	Exacerbation de l'asthme	
Affections gastro-intestinales			Nausées*, vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash	Prurit	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Myalgie*; arthralgie*		
Troubles			Douleur*		

*Effets indésirables identifiés après la commercialisation

§ Fréquence des Effets indésirables estimée avec une règle de 3

Effets indésirables rapportés avec l'utilisation de collyres contenant des phosphates.

Des cas de calcification de la cornée ont été rapportés très rarement lors de l'utilisation de collyres contenant des phosphates chez certains patients ayant des cornées significativement endommagées.

c. Description des effets indésirables sélectionnés

Aucune information n'est fournie.

d. 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.

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

AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Hormis l'irritation oculaire et l'hyperémie conjonctivale, aucun autre effet oculaire n'a été décrit en cas de surdosage de latanoprost.

En cas d'ingestion accidentelle de latanoprost, les informations suivantes peuvent être utiles: Un flacon contient 125 microgrammes de latanoprost. Plus de 90% sont métabolisés lors du premier passage hépatique. La perfusion intraveineuse de 3 microgrammes/kg chez des volontaires en bonne santé n'a

induit aucun symptôme mais une dose de 5,5-10 microgrammes/kg a provoqué des nausées, des douleurs abdominales, des vertiges, une fatigue, des bouffées de chaleur et une transpiration excessive. Chez le singe, l'administration de latanoprost en perfusion intraveineuse à des doses allant jusqu'à 500 microgrammes/kg n'a eu aucun effet majeur sur le système cardiovasculaire.

Chez le singe, l'administration intraveineuse de latanoprost a été associée à une bronchoconstriction passagère. Toutefois, chez les patients souffrant d'asthme bronchique modéré, l'administration au niveau des yeux de latanoprost à une dose 7 fois supérieure à la dose clinique de latanoprost n'a induit aucune bronchoconstriction.

En cas de surdosage de latanoprost, le traitement sera symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Préparations antiglaucome et miotique, analogues de prostaglandines,
Code ATC: S01EE01

La substance active, le latanoprost, un analogue de la prostaglandine F2 α , est un agoniste sélectif des récepteurs prostanoïdes FP qui réduit la pression intraoculaire en favorisant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Chez l'être humain, la pression intraoculaire commence à baisser environ 3 à 4 heures après l'administration; l'effet est maximal après 8 à 12 heures. La réduction de la pression intraoculaire persiste pendant au moins 24 heures.

Les études conduites chez l'animal et l'être humain indiquent que le principal mécanisme d'action est une augmentation de l'écoulement uvéoscléral bien qu'une légère augmentation de la capacité d'écoulement (diminution de la résistance à l'écoulement) ait également été décrite chez l'être humain.

Les études pivots ont montré que le latanoprost était efficace en monothérapie. En outre, des études cliniques ont évalué son utilisation dans le cadre d'un traitement combiné. Il s'agissait entre autres d'études démontrant l'efficacité du latanoprost en association avec des antagonistes bêta-adrénergiques (timolol). Des études de courte durée (1 ou 2 semaines) suggèrent que l'effet du latanoprost s'ajoute à celui des agonistes adrénergiques (dipivalyl épinéphrine), des inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) et, en partie du moins, à celui des cholinergiques (pilocarpine).

Les études cliniques ont montré que le latanoprost n'avait aucun effet significatif sur la production d'humeur aqueuse. Le latanoprost ne semble pas non plus avoir d'effet sur la barrière hémato-aqueuse.

Chez le singe et aux doses cliniques, le latanoprost n'a qu'un effet négligeable, voire aucun, sur la circulation sanguine intraoculaire. Néanmoins, il peut y avoir, pendant le traitement local, une hyperhémie épisclérale ou conjonctivale légère à modérée.

Le traitement chronique, au moyen de latanoprost, d'yeux de singe sur lesquels on avait pratiqué une extraction extracapsulaire du cristallin n'affectait en rien les vaisseaux sanguins de la rétine à l'angiofluorographie.

Lors d'un traitement de courte durée, le latanoprost n'induisait pas de fuite de fluorescéine dans le segment postérieur d'yeux humains pseudophaques.

Aux doses cliniques, aucun effet pharmacologique significatif sur le système cardiovasculaire ou respiratoire n'a été observé avec le latanoprost.

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 mcg/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 pression intraoculaire initiale à la semaine 12 de l'étude. 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 à la semaine 12 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 établie 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 pression intraoculaire parmi les sujets du sous-groupe souffrant de glaucome congénital/ infantile (PCG) était similaire dans les 2 groupes traités (latanoprost et timolol). Des résultats comparables ont été observés dans l'autre sous-groupe (Non-PCG, 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 (voir tableau) et s'est poursuivi durant les 12 semaines de l'étude, comme chez l'adulte.

Tableau: Réduction de la pression intraoculaire (mmHg) à la semaine 12 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 à la semaine 12 [†] (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -value vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG 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 à la semaine 12 [†] (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p</i> -value vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: écart à la moyenne (*standard error*)

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le latanoprost (poids moléculaire 432,58) est une prodrogue de type ester isopropylique qui est en soi inactive mais qui, après avoir été hydrolysée en acide de latanoprost, devient biologiquement active.

La prodrogue est bien absorbée à travers la cornée et la totalité du médicament qui pénètre dans l'humeur aqueuse est hydrolysée lors du passage à travers la cornée.

Des études conduites chez l'être humain indiquent que la concentration maximale dans l'humeur aqueuse est atteinte 2 heures environ après administration topique. Après application topique chez le singe, le latanoprost est essentiellement distribué dans le segment antérieur, la conjonctive et les paupières. Seules de très petites quantités du médicament atteignent le segment postérieur.

Il n'y a pratiquement pas de métabolisme de l'acide de latanoprost dans l'œil. L'essentiel du métabolisme a lieu au niveau hépatique. La demi-vie plasmatique chez l'être humain est de 17 minutes. Dans les études animales, les principaux métabolites, le 1,2-dinor et le 1-, 2-, 3-, 4-tétranor, n'ont qu'une faible activité biologique, voire aucune et sont essentiellement excrétés dans les urines.

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 mcg/ml une goutte par jour dans chaque oeil 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). 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 dans diverses espèces animales. En général, le latanoprost est bien toléré, avec un indice de sécurité élevé, la dose systémique toxique étant au moins 1000 fois supérieure à la dose oculaire clinique. L'administration intraveineuse de doses élevées de latanoprost, de l'ordre de 100 fois la dose clinique/kg de poids corporel, chez des singes non anesthésiés, a provoqué une augmentation de la fréquence respiratoire. Cela se traduit probablement dans une bronchoconstriction de courte durée. Dans les études animales, on n'a pas observé de propriétés sensibilisantes du latanoprost.

Aucun effet toxique oculaire n'a été observé chez des lapins et des singes ayant reçu des doses de maximum 100 microgrammes/œil/jour (la dose clinique étant d'environ 1,5 microgrammes/œil/jour). Chez le singe cependant, le latanoprost a montré qu'il provoquait une augmentation de la pigmentation de l'iris.

Le mécanisme de l'augmentation de la pigmentation semble être une stimulation de la production de mélanine dans les mélanocytes de l'iris sans qu'il y ait de modification proliférative. Cette modification de la couleur de l'iris peut être permanente.

Dans les études portant sur la toxicité oculaire chronique, l'administration de latanoprost à la dose de 6 microgrammes/œil par jour a également induit une augmentation de la fente palpébrale. Cet effet est réversible et apparaît à des doses supérieures à la dose clinique. Cet effet n'a pas été observé chez l'être humain.

Les tests de mutation inverse sur des bactéries, les tests de mutation génétique sur le lymphome de souris et le test du micronoyau chez la souris ont donné des résultats négatifs pour le latanoprost. Des aberrations chromosomiques ont été observées in vitro sur des lymphocytes humains. Des effets similaires ont été observés avec la prostaglandine F_{2α}, une prostaglandine naturelle, ce qui laisse supposer qu'il s'agit d'un effet de classe.

D'autres études de mutagénicité sur la synthèse non programmée d'ADN in vitro/in vivo chez le rat ont donné des résultats négatifs et indiquent que le latanoprost n'a aucune toxicité mutagène. Les études de carcinogénicité conduites sur des rats et des souris étaient négatives.

Dans les études animales, aucun effet du latanoprost n'a pu être mis en évidence sur la fertilité des mâles et des femelles. Dans une étude d'embryotoxicité conduite chez le rat, aucune embryotoxicité n'a été observée à des doses intraveineuses (de 5, 50 et 250 microgrammes/kg/jour) de latanoprost. Toutefois, le latanoprost a induit, chez le lapin, un effet léthal pour l'embryon à des doses de 5 microgrammes/kg/jour et plus.

La dose de 5 microgrammes/kg/jour (environ 100 fois la dose clinique) a induit une toxicité embryofœtale significative, caractérisée par une augmentation de l'incidence des résorptions tardives et des avortements ainsi que par une diminution du poids des fœtus.

Aucun potentiel tératogène n'a été mis en évidence.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium
Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté
Phosphate disodique
Chlorure de sodium
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Des études in vitro ont montré qu'il y avait précipitation lorsqu'un collyre contenant du thiomersal était mélangé au latanoprost. En cas d'utilisation de tels médicaments, les collyres doivent être administrés à un intervalle d'au moins 5 minutes.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation: 24 mois

Durée de conservation après ouverture de l'emballage: 4 semaines

Après la première ouverture du flacon: A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Quatre semaines après la première ouverture, ce produit doit être éliminé, même s'il n'a pas été complètement utilisé.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, 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

Flacon en PEFD muni d'un compte-gouttes en PEFD et d'un bouchon à vis inviolable en HDPE.

Chaque flacon contient 2,5 ml de collyre en solution, équivalent à environ 80 gouttes de solution.

Présentations: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml et 6 x 2,5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE381525

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

Date de première autorisation: 30 novembre 2010

Date de dernier renouvellement: 11 avril 2013

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 05/2022

Date de mise à jour du texte: 06/2022