

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xalatan 50 microgrammes/ml collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de collyre en solution contiennent 50 microgrammes de latanoprost.

1 goutte contient environ 1,5 microgrammes de latanoprost.

Excipients à effet notoire

Chlorure de benzalkonium 0,2 mg/ml est ajouté comme conservateur.

Phosphate monosodique monohydraté (E339i) 7,70 mg/ml.

Phosphate disodique anhydre (E339ii) 1,55 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

La solution est un liquide transparent et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (y compris 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 Xalatan est administré le soir.

Xalatan 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 PIO.

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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 oculaire de plusieurs médicaments, les différents médicaments doivent être administrés à intervalle d'au moins 5 minutes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au latanoprost ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Modification de la pigmentation de l'iris

Xalatan 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 après 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.

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

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'entièreté 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, cette modification n'a, dans les études cliniques, été mise en rapport avec aucun symptôme ou modification pathologique.

Les nævus et les taches de l'iris ne sont pas 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 de Xalatan 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 Xalatan peut être arrêté.

L'expérience dont on dispose à propos de l'utilisation de Xalatan 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 Xalatan dans le glaucome inflammatoire et néovasculaire ou, dans les maladies oculaires inflammatoires. Xalatan 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 Xalatan avec prudence dans ces conditions jusqu'à ce que l'on dispose d'une plus grande expérience.

Les données concernant l'utilisation de Xalatan en période péri-opératoire lors de la chirurgie de la cataracte sont limitées. Chez ces patients, Xalatan sera utilisé avec prudence.

Xalatan 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). Xalatan 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.

Xalatan sera 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 Xalatan. Les patients asthmatiques doivent donc être traités avec la prudence nécessaire 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 cette modification n'est pas permanente et a, dans certains cas, disparu lors de la poursuite du traitement par Xalatan.

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.

Conservateur

Xalatan contient du chlorure de benzalkonium, qui est généralement utilisé comme agent de conservation dans les produits ophtalmiques. D'après les données limitées disponibles, le profil des effets indésirables chez l'enfant est semblable au profil chez l'adulte. Toutefois, on observe généralement une réaction plus forte à un stimulus donné chez l'enfant que chez l'adulte. L'irritation

peut avoir des effets sur l'observance du traitement chez les enfants. Le chlorure de benzalkonium est connu pour provoquer une irritation des yeux, des symptômes du syndrome de l'œil sec et peut affecter le film lacrymal et la surface de la cornée. Doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'œil sec et ceux présentant un risque d'endommagement de la cornée. Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

Lentilles de contact

Les lentilles de contact pouvant absorber le chlorure de benzalkonium, elles doivent être ôtées avant l'application de Xalatan mais peuvent être remises après 15 minutes (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

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

Chez les enfants âgés de 0 à < 3 ans souffrant principalement de glaucome congénital primaire (PCG), la chirurgie (c'est-à-dire la trabéculotomie/goniotomie) reste le traitement de première intention.

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 PIO 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. Xalatan ne peut dès lors pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Le latanoprost et ses métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel. C'est pourquoi Xalatan 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

Xalatan n'a qu'une influence mineure 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 (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare < 1/10 000
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'œil, de démangeaison, de piquûre 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 péri-orbitaire ; trichiasis* ; distichiasse ; kyste de l'iris*§ ; réaction cutanée localisée au niveau des paupières ; assombrissement de la peau palpébrale des paupières ; pseudo-pemphigoïde de la conjonctive oculaire*§	Modifications périorbitaires 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 musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			Myalgie* ; arthralgie*		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleur thoracique*		

*Effets indésirables identifiés après la commercialisation

§ Fréquence des Effets indésirables estimée avec une règle de 3

Des cas de calcification de la cornée ont été rapportés très rarement lors de l'utilisation de collyres en solution 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.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Traitement

En cas d'ingestion accidentelle de Xalatan, les informations suivantes peuvent être utiles :
Un flacon contient 125 microgrammes de latanoprost. Plus de 90% de la dose 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 Xalatan n'a induit aucune bronchoconstriction.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques ; Antiglaucomateux et myotiques, analogues de prostaglandines. Code ATC : S01EE01

La substance active, le latanoprost, un analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$, est un agoniste sélectif des récepteurs prostanoides FP qui réduit la PIO en favorisant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Chez l'être humain, la PIO commence à baisser environ 3 à 4 heures après l'administration ; l'effet est maximal après 8 à 12 heures. La réduction de la PIO 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 Xalatan était efficace en monothérapie. D'autres 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 agonistes 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 intra-oculaire. Néanmoins, il peut y avoir, pendant le traitement local, une hyperémie 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.

L'étude publiée United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS), impliquant un essai randomisé, en triple aveugle et contrôlé par placebo, a évalué l'efficacité du collyre latanoprost (50 mcg/ml) dans la préservation du champ visuel chez 516 patients atteints d'un glaucome à angle ouvert (GAO) léger à modéré nouvellement diagnostiqué. 59 patients (25,6% ; IC à 95% : 20,1 – 31,8) du groupe placebo ont présenté une détérioration du champ visuel cohérente avec un glaucome, contre 35 patients (15,2% ; IC à 95% : 10,8 – 20,4) du groupe latanoprost ($p = 0,006$), associée à une réduction de la PIO par rapport à la valeur initiale de 3,8 mmHg dans le groupe latanoprost et de 0,9 mmHg dans le groupe placebo (après ajustement sur base de la dernière observation). La durée avant la première détérioration était significativement plus longue dans le groupe latanoprost que dans le groupe placebo (HR ajusté : 0,44 ; IC à 95% : 0,28 – 0,69 ; $p = 0,0003$). Malgré l'arrêt prématuré de l'essai après une analyse intermédiaire basée sur le critère d'évaluation principal du délai jusqu'à l'événement, et la limitation potentielle d'une perte de suivi élevée des patients, l'étude a montré que la réduction de la PIO avec le latanoprost retardait la détérioration du champ visuel chez certains patients atteints d'un glaucome à angle ouvert léger à modéré.

Population pédiatrique

L'efficacité du Xalatan chez des patients pédiatriques 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 PIO initiale après 12 semaines de traitement. La réduction moyenne de la PIO 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 PIO après 12 semaines de traitement dans le groupe latanoprost restait comparable à celle du groupe timolol. Toutefois, les données d'efficacité dans le groupe latanoprost pour la tranche d'âge 0 à <3 ans n'ont été recueillies que pour 13 patients et aucune efficacité pertinente n'a été observée chez les 4 patients dont l'âge était 0 à <1 an dans l'étude clinique pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible chez les nourrissons nés avant terme (âge gestationnel inférieur à 36 semaines).

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

L'effet sur la PIO 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 PIO (mmHg) après 12 semaines en fonction du groupe de traitement actif et du diagnostic au début du traitement

	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Moyenne à l'inclusion (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale après 12 semaines de traitement [†] (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
valeur p par rapport au 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 après 12 semaines de traitement [†] (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
valeur p par rapport au timolol	0,6957	0,1317		

SE: écart à la moyenne,

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

Deux études de sécurité post-autorisation (PASS) à long terme et non interventionnelles (NI) ont été conçues pour décrire le taux d'incidence des changements d'hyperpigmentation de l'œil pendant une durée totale de suivi de 10 ans, en combinant les données recueillies pendant l'étude de 3 ans et l'étude de suivi étendu de 7 ans chez des patients pédiatriques atteints d'un glaucome ou présentant une PIO élevée. Un total de 115 patients ont été transférés à partir de l'étude principale et faisaient partie de l'échantillon complet d'analyse (Full Analysis Set, FAS). Les patients éligibles à l'étude (< 18 ans) étaient catégorisés en 3 groupes : 76 patients dans le groupe latanoprost (traitement continu par latanoprost pendant ≥ 1 mois) ; 1 patient dans le groupe des analogues de prostaglandines (PGA) autres que le latanoprost (traitement continu par des PGA autres que le latanoprost pendant ≥ 1 mois) ; et 38 n'ont pas été exposés aux PGA (aucun traitement continu par des PGA quels qu'ils soient pendant ≥ 1 mois). Les résultats de l'étude ont indiqué que les changements d'hyperpigmentation de l'œil étaient observés chez seulement un petit nombre de patients dans les deux groupes de traitement, avec une plus grande incidence dans le groupe exposé au latanoprost que dans le groupe non exposé aux PGA. Le taux d'hyperpigmentation des cils était de 4,5 % contre 0 % et le taux d'hyperpigmentation de l'iris était de 6,0 % contre 3,0 % dans le groupe exposé au latanoprost et dans le groupe non exposé aux PGA, respectivement. Le taux d'incidence (pour 100 patients-années) des changements d'hyperpigmentation de l'œil était faible et comparable dans les deux groupes de traitement : pousse des cils à 2,53 contre 3,35, hyperpigmentation de l'iris à 0,92 contre 0,42 et hyperpigmentation des cils à 0,69 contre 0.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le latanoprost (poids moléculaire 432,58) est une prodrogue de type ester isopropylique 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.

Distribution

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.

Biotransformation et élimination

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-tétranol, n'avaient qu'une faible activité biologique, voire aucune et étaient 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 œil pendant au minimum 2 semaines. L'exposition systémique à l'acide de latanoprost était environ 2 fois plus importante chez les enfants âgés de 3 à <12 ans et 6 fois plus importante chez les enfants âgés de moins de 3 ans que chez les adultes, mais une large marge de sécurité pour la survenue d'effets indésirables systémiques était maintenue (voir rubrique 4.9). 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 1 000 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 vif, chez des singes non anesthésiés, a provoqué une augmentation de la fréquence respiratoire. Cela traduit probablement 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 létal pour l'embryon à des doses de 5 microgrammes/kg/jour ou 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 sodium
Chlorure de benzalkonium
Phosphate monosodique monohydraté (E339i)
Phosphate disodique anhydre (E339ii)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Avant la première ouverture : 2 ans.

Après la première ouverture du flacon : 4 semaines.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Après la première ouverture : à utiliser dans les 4 semaines (voir rubrique 6.3).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (5 ml) en polyéthylène, embout à compte-gouttes avec un bouchon à visser et un capuchon de protection en polyéthylène.

Chaque flacon avec embout à compte-gouttes contient 2,5 ml de collyre, correspondant à environ 80 gouttes de solution.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Viatrix Healthcare, Terhulpsessesteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE :
BE183967

LU :
2009060447

- 0240783 : 1*1 flacon 2,5 ml
- 0251868 : 1*3 flacons 2,5 ml
- 0676175 : 1*6 flacons 2,5 ml

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

Date de première autorisation : 17/06/1997
Date de dernier renouvellement : 05/06/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 07/2025
Date d'approbation du texte : 07/2025