

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XIOP 50 microgrammes/mL, collyre en solution en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque unidose contient 0.2 mL de solution.

Latanoprost 50
microgrammes

Pour 1 mL de solution.

Une goutte contient 1,5 microgrammes de latanoprost.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Excipients à effet notoire :

Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté 4,6 mg/ml.

Phosphate disodique anhydre 4,74 mg/ml.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution en récipient unidose.

La solution est un liquide limpide et incolore, dont le pH est d'environ 6,7 et l'osmolalité d'environ 280 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert et une hypertension oculaire.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Posologie recommandée chez les adultes (y compris les patients âgés) :

La posologie recommandée est d'une goutte de collyre dans l'œil/les yeux atteint(s), une fois par jour. L'effet optimal s'obtient en administrant XIOP le soir.

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

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

Population pédiatrique

XIOP peut s'utiliser chez les patients pédiatriques à la même posologie que chez les adultes. Aucune donnée n'est disponible concernant 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 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 immédiatement après chaque instillation.

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

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs collyres, les instillations de chacun des collyres doivent être espacées d'au moins cinq 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 est susceptible de modifier progressivement la couleur des yeux, en augmentant la quantité de pigments bruns dans l'iris. Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de modification permanente de la couleur de l'œil. Le traitement d'un seul œil peut avoir pour conséquence une hétérochromie définitive.

Ce changement de couleur des yeux a surtout été observé chez des patients ayant l'iris de plusieurs couleurs, c'est-à-dire bleu-marron, gris-marron, jaune-marron ou vert-marron.

Dans les essais cliniques avec le latanoprost, le début de ce changement de couleur des yeux survient en général dans les 8 premiers mois du traitement, rarement lors de la deuxième ou troisième année, et n'a pas été observé après la quatrième année de traitement. Le taux de progression de la pigmentation irienne diminue avec le temps et est stable au bout de cinq ans. Les effets de l'augmentation pigmentaire au-delà de 5 ans n'ont pas été évalués. Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur cinq ans, 33% des patients ont développé une pigmentation de l'iris (voir rubrique 4.8). La modification de la couleur de l'iris est discrète dans la majorité des cas et 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 essais cliniques jusqu'à ce jour.

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

L'expérience avec le latanoprost est limitée dans le glaucome chronique à angle fermé, dans le glaucome à angle ouvert des patients pseudophaques et dans le glaucome pigmentaire. Il n'y a pas d'expérience avec le latanoprost dans les glaucomes inflammatoires et néovasculaires, dans des conditions d'inflammation oculaire ou dans le glaucome congénital. Le latanoprost a peu ou pas d'effet sur la pupille mais il n'a pas été expérimenté dans les crises de glaucome aigu par fermeture de l'angle. Il est donc recommandé d'utiliser le latanoprost avec précautions, dans ces conditions, tant que les connaissances ne sont pas plus approfondies.

Il y a peu de données cliniques sur l'utilisation avec le latanoprost pendant la période péri-opératoire d'une chirurgie de la cataracte. Le latanoprost doit être utilisé avec précautions chez ces patients.

Le latanoprost doit être utilisé avec précautions chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique, le latanoprost doit être évité en cas de kératite à herpès simplex active et chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique récurrente associée aux analogues des prostaglandines.

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

Chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'iritis/uvéïtes, XIOP devra être utilisé avec précautions.

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

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

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

Population pédiatrique

Les données d'efficacité et de sécurité dans la tranche d'âge <1 an (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 moins de 3 ans souffrant principalement d'un GCP (glaucome congénital primaire), la chirurgie (c'est à dire. la trabéculotomie/goniotomie) reste le traitement de première intention.

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

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

Aucun résultat conclusif d'interaction du latanoprost avec d'autres médicaments n'est disponible à ce jour.

Des élévations paradoxales de la pression intraoculaire ont été rapportées suite à l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues de prostaglandines. Par conséquent, l'utilisation de deux ou plus de deux prostaglandines, analogues de prostaglandine, ou dérivés de prostaglandine n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

Aucun effet du latanoprost sur la fertilité 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

XIOP a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme avec tout collyre, l'instillation du produit dans l'œil peut être suivie de troubles transitoires de la vue. Dans ce cas, les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que la vision redevienne normale.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

La majorité des effets indésirables se rapporte au système oculaire. Dans un essai clinique en ouvert étudiant la tolérance du latanoprost sur 5 ans, 33% des patients ont développé une augmentation de la pigmentation irienne (voir rubrique 4.4). D'autres effets indésirables oculaires sont généralement passagers et surviennent à l'administration de la dose.

Tableau des effets indésirables :

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 ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	
Infections et infestations	Rare :	Kératite herpétique
Affections du système nerveux	Peu fréquent :	Céphalées, étourdissements
Affections oculaires	Très fréquent :	Hyperpigmentation de l'iris, hyperémie conjonctivale légère à modérée, irritation oculaire (sensation de brûlure, sensation de grain de sable, démangeaison, picotements et sensation de corps étranger), modifications des cils de la paupière et du duvet palpébral (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils). (la grande majorité des cas ont été signalés au sein de la population japonaise).
	Fréquent :	Kératites ponctuées, le plus souvent asymptomatiques, blépharite, douleur oculaire, photophobie, conjunctivite.
	Peu fréquent :	?dème palpébral, sécheresse oculaire, kératite, vision trouble, ?dème maculaire incluant un ?dème maculaire cystoïde, uvéite
	Rare :	Iritis, ?dème cornéens et érosions symptomatiques cornéennes, ?dème périorbitaire, mauvaise orientation des cils palpébraux donnant parfois lieu à une irritation oculaire, rangée supplémentaire de cils au niveau de l'orifice des glandes de Meibomius (distichiasis), kyste irien ; réactions cutanées localisées sur les paupières ; coloration plus foncée des paupières; pseudo pemphigus de la conjonctive oculaire.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	
Très rare :	Modifications périorbitaires et palpébrales donnant lieu à un enfoncement du sillon palpébral.	
Affections cardiaques	Peu fréquent :	Angine de poitrine; palpitations
	Très rare :	Angor instable
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent :	Asthme ; dyspnée
	Rare :	exacerbation d'un asthme
Affections Gastro-intestinales	Peu fréquent :	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent :	Éruption cutanée.
	Rare :	Prurit.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent :	Myalgies, arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent :	Douleur thoracique.

Chez certains patients ayant des lésions significatives de la cornée, des cas de calcification cornéenne ont été très rarement associés à l'utilisation de collyres contenant du phosphate.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Sans objet.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr> .

4.9. Surdosage

En dehors d'une irritation oculaire et d'une hyperémie conjonctivale, aucun 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 s'avérer utiles :

Un récipient unidose contient 10 microgrammes de latanoprost. Plus de 90% de la dose sont métabolisés durant le premier passage hépatique. Plus de 90% du principe actif est métabolisé lors du premier passage hépatique. L'injection intraveineuse de latanoprost chez les volontaires sains à la dose de 3 microgrammes/kg a produit des concentrations plasmatiques moyennes 200 fois plus élevées que lors d'un traitement clinique et n'a entraîné l'apparition d'aucun symptôme, cependant une dose comprise entre 5,5 et 10 microgrammes/kg a provoqué des nausées, des douleurs abdominales, des vertiges, une fatigue, des bouffées de chaleur et des sueurs. Chez le singe, le latanoprost a été injecté par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 500 microgrammes/kg, sans effet notable sur le système cardio-vasculaire.

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIGLAUCOMATEUX ET MYOTIQUES ; Analogues de prostaglandines - Code ATC : S01EE01.

Mécanisme d'action

Le principe actif, le latanoprost, analogue de la prostaglandine F2 γ , est un agoniste sélectif des récepteurs FP aux prostanoïdes qui abaisse la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse.

Chez l'homme, la diminution de la pression intraoculaire débute environ trois à quatre heures après l'administration du latanoprost, et l'effet maximum est observé au bout de huit à douze heures. La réduction de la pression est maintenue pendant au moins 24 heures.

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

Effets pharmacodynamiques

Des études pivots ont montré l'efficacité du latanoprost en monothérapie. De plus, des études cliniques évaluant l'utilisation du latanoprost en association ont été conduites. Elles comprennent des études montrant que le latanoprost est efficace en association avec les bêta-bloquants (timolol). Des études à court terme (1 ou 2 semaines) suggèrent un effet additif du latanoprost administré en association avec des collyres sympathomimétiques (dipivéphrine), des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale (acétazolamide), et un effet au moins partiellement additif avec des collyres parasymphomimétiques (pilocarpine).

Efficacité et sécurité clinique

Des essais cliniques ont montré que le latanoprost n'a pas d'effet significatif sur la production d'humeur aqueuse. En outre, aucune action sur la barrière hémato-aqueuse n'a été observée. Chez le singe, l'effet du latanoprost sur la circulation sanguine intraoculaire est nul ou négligeable après administration à la dose thérapeutique. Néanmoins, une hyperhémie conjonctivale ou épisclérale légère à modérée peut être observée lors d'un traitement local.

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

Un traitement à court terme par le latanoprost n'a pas induit de fuite de la fluorescéine dans le segment postérieur des yeux humains pseudophaques.

Administré aux doses thérapeutiques, le latanoprost n'a été associé à aucun effet pharmacologique significatif sur l'appareil cardio-vasculaire ou respiratoire.

Population pédiatrique

L'efficacité du latanoprost chez des patients de ? 18 ans a été démontrée dans une étude clinique en double aveugle d'une durée de 12 semaines comparant le latanoprost au timolol chez 107 patients diagnostiqués avec une hypertension oculaire et un glaucome pédiatrique. Les nouveau-nés devaient avoir un âge gestationnel d'au moins 36 semaines. Les patients étaient randomisés soit avec du latanoprost 50 microgrammes/mL une fois par jour soit avec du timolol 0,5% (ou optionnellement du timolol 0,25% pour les patients âgés de moins de 3 ans) deux fois par jour. Le critère primaire d'efficacité était la réduction moyenne de la pression intraoculaire 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 < 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 la PIO parmi les sujets du sous-groupe souffrant de GCP était similaire dans les 2 groupes traités (latanoprost et timolol). Des résultats comparables ont été observés dans l'autre sous-groupe Non-GCP (ex : glaucome juvénile à angle ouvert, glaucome aphaque).

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

Tableau : réduction de la PIO (mmHg) à 12 semaines, par groupe de traitement actif et diagnostic à l'état initial		
	Latanoprost N=53	Timolol N=54
Moyenne à l'inclusion (SE)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)

Variation moyenne par rapport à la valeur initiale après 12 semaines de traitement ?(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
P value vs. timolol	0,2056			
	GCP N=28	Non-GCP N=25	GCP N=26	Non-GCP N=28
Moyenne à l'inclusion (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale après 12 semaines de traitement ? (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
P value vs.timolol	0.6957	0.1317		

SE : erreur type.

? Valeur estimée ajustée sur base d'un modèle ANCOVA (analyse de covariance).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le latanoprost (PM 432,58) est une prodrogue de type ester isopropylique, inactive en elle-même, qui devient biologiquement active après hydrolyse en acide de latanoprost

Absorption

Le promédicament est bien absorbé à travers la cornée et toute la substance active pénétrant dans l'humeur aqueuse est hydrolysée pendant le passage à travers la cornée.

Distribution

Les études conduites chez l'homme ont montré que le pic de concentration dans l'humeur aqueuse est atteint environ deux heures après administration locale. Après application locale chez le singe, le latanoprost est principalement distribué dans le segment antérieur, la conjonctive et les paupières. Seule une quantité infime atteint le segment postérieur.

Biotransformation

L'acide de latanoprost n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. Le métabolisme est principalement hépatique. Sa demi-vie plasmatique chez l'homme est de 17 minutes.

Élimination

Les études animales ont montré une activité biologique faible, voire nulle, des métabolites de l'acide de latanoprost, le 1,2-dinor et le 1,2,3,4-tétranor, qui sont principalement éliminés dans l'urine.

Population pédiatrique

Une étude de pharmacocinétique en ouvert sur les concentrations plasmatiques d'acide de latanoprost a été menée chez 22 adultes et 25 patients pédiatriques (de la naissance à l'âge de <18 ans) souffrant d'hypertension oculaire et de glaucome. Toutes les tranches d'âge ont été

traitées avec du latanoprost 50 microgrammes/mL, une goutte par jour dans chaque œil pendant au minimum 2 semaines. L'exposition systémique à l'acide de latanoprost était environ 2 fois plus importante chez les enfants âgés de 3 à <12 ans et 6 fois plus importante chez les enfants âgés de moins de 3 ans que chez les adultes, mais une large marge de sécurité pour la survenue d'effets indésirables systémiques était maintenue (voir rubrique 4.9). La durée moyenne d'atteinte du pic de concentration plasmatique était de 5 minutes après l'administration de la dose dans toutes les tranches d'âge. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique était courte (< 20 minutes) et du même ordre chez les patients enfants et adultes, n'entraînant pas d'accumulation d'acide de latanoprost dans la circulation systémique à l'état d'équilibre.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité oculaire et systémique du latanoprost a été étudiée chez plusieurs espèces animales. Le latanoprost est généralement bien toléré, avec une marge de sécurité d'au moins 1000 entre la dose thérapeutique administrée et la toxicité systémique. De fortes doses de latanoprost, équivalentes à environ 100 fois la dose thérapeutique/kg de poids corporel, administrées par voie intraveineuse à des singes non anesthésiés, ont provoqué une augmentation de la fréquence respiratoire des animaux, probablement en raison d'une bronchoconstriction de courte durée. Le latanoprost ne présente pas de potentiel sensibilisant dans les études chez l'animal.

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

Le mécanisme conduisant à une augmentation de la pigmentation semble être lié à 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.

Dans 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 chez l'animal et est observé à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Cet effet n'a pas été observé chez l'homme.

Les tests de mutation réverse sur des bactéries, les tests de mutation génique sur des cellules de lymphome de souris, ainsi que le test du micronoyau chez la souris, se sont révélés négatifs avec le latanoprost. Des aberrations chromosomiques ont été observées in vitro sur des lymphocytes humains. Des effets similaires ont été notés avec une prostaglandine naturelle, la prostaglandine F₂, ce qui indique un effet de classe.

Des tests de synthèse non programmée de l'ADN in vitro et in vivo chez le rat, ont montré des résultats négatifs. Le latanoprost ne présente donc pas de potentiel génotoxique. Par ailleurs, les études de cancérogénèse chez la souris et le rat ont montré des résultats négatifs.

Les études de carcinogénèse chez la souris et le rat ont également été négatives.

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

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

Aucun potentiel tératogène du latanoprost n'a été détecté.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Des études in vitro ont indiqué qu'une précipitation survient lorsqu'on mélange un collyre contenant du thiomersal avec le latanoprost. Lorsque le patient doit utiliser un collyre de ce type, les deux instillations doivent être espacées d'au moins cinq minutes.

6.3. Durée de conservation

Durée de conservation : 3 ans
Durée de conservation après ouverture du sachet : 7 jours.
Après ouverture du récipient unidose : à utiliser immédiatement et jeter le récipient unidose après l'utilisation.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Après ouverture du sachet : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Récipients unidoses (0,2 mL) en polyéthylène de faible densité, sans additifs, légèrement opaques et thermoscellés.
5 récipients unidoses sont emballés dans un sachet en PET/Aluminium/PE. Le sachet est inséré dans la boîte.
Présentations :
15, 30, 45, 60, 90, 120 récipients unidoses de 0,2 mL
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

HORUS PHARMA
22 Allée Camille Muffat
INEDI 5
06200 NICE

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

- 34009 302 345 5 6 : 0,2 mL en récipient unidose (PEBD). Boîte de 15.
- 34009 302 345 6 3 : 0,2 mL en récipient unidose (PEBD). Boîte de 30.
- 34009 302 345 7 0 : 0,2 mL en récipient unidose (PEBD). Boîte de 45.
- 34009 302 345 8 7 : 0,2 mL en récipient unidose (PEBD). Boîte de 60.
- 34009 302 345 9 4 : 0,2 mL en récipient unidose (PEBD). Boîte de 90.
- 34009 550 830 0 9 : 0,2 mL en récipient unidose (PEBD). Boîte de 120.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I