1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XALATAN 50 microgrammes/mL, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Latanoprost..... 50 microgrammes

Pour 1 mL

Une goutte de XALATAN contient environ 1,5 microgrammes de latanoprost.

Excipients à effet notoire :

Chlorure de benzalkonium 0,2 mg/mL est utilisé 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.

Solution incolore et limpide.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert et d'hypertonie intraoculaire chez l'adulte (y compris le sujet âgé).

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (y compris le sujet âgé)

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

La posologie de XALATAN 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

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Modifications de la pigmentation de l'iris

XALATAN 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.

Dans une étude pédiatrique observationnelle à long terme évaluant les modifications de l'hyperpigmentation oculaire chez des patients atteints de glaucome pédiatrique, un assombrissement de la couleur de l'iris et une pigmentation localisée de l'iris ont été observés dans une mesure légèrement plus importante chez les patients exposés au latanoprost que dans le groupe non exposé (voir rubrique 5.1).

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 naevi, ni les éphélides de l'iris n'ont été affectés par le traitement. Aucune accumulation de pigment dans le *trabeculum* ou en d'autres points de la chambre antérieure n'a été observée lors des 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 XALATAN 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 XALATAN pourra être arrêté.

L'expérience de XALATAN est limitée dans le glaucome chronique à angle fermé, dans le glaucome à angle ouvert des patients pseudophaques et dans le glaucome pigmentaire. L'utilisation de XALATAN n'a pas été étudiée chez les patients présentant un glaucome inflammatoire, néovasculaire ou une affection inflammatoire oculaire.

XALATAN 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 XALATAN avec précautions, dans ces conditions, tant que les connaissances ne sont pas plus approfondies.

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

XALATAN doit être utilisé avec précautions chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique. XALATAN 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).

XALATAN doit être utilisé avec précaution chez les patients aphaques, chez les patients pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou porteurs d'implant en chambre antérieure ainsi que chez les patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire cystoïde.

Chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'iritis/uvéites, XALATAN devra être utilisé avec précaution.

L'expérience de XALATAN chez les patients asthmatiques est limitée, toutefois des cas d'aggravation d'asthme et/ou de dyspnée ont été rapportés après commercialisation. XALATAN doit être utilisé avec précaution 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 modification de la coloration de la peau périorbitaire n'est pas définitive et même, que dans certains cas, elle est réversible alors que le traitement par XALATAN 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.

Conservateur

XALATAN contient du chlorure de benzalkonium, couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques. D'après les données limitées disponibles, il n'y a pas de différence

dans le profil des effets indésirables chez les enfants par rapport aux adultes. Cependant, les yeux des enfants montrent en général une réaction plus forte à un stimulus donné que l'œil adulte. L'irritation peut avoir un effet sur l'observance du traitement chez les enfants. Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium provoque une irritation oculaire, des symptômes de sécheresse occulaire et peut affecter le film lacrymal et la surface cornéenne. Il doit être utilisé avec précautions chez les patients présentant une sécheresse oculaire et chez les patients ayant une atteinte cornéenne. Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

Lentilles de contact

Le chlorure de benzalkonium pouvant être absorbé par les lentilles de contact, ces dernières doivent être retirées avant instillation du XALATAN et peuvent être remises en place 15 minutes après l'instillation (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 enfants nés avant terme (âge gestationnel inférieur à 36 semaines).

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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).

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, XALATAN 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, XALATAN ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent, ou bien l'allaitement doit être interrompu.

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

XALATAN a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme avec toute préparation ophtalmique, l'instillation de collyre 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

a. Résumé du profil de tolérance

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.

b. Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence d'apparition, comme suit : très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100, 1/10), peu fréquents (? 1/1 000, 1/100), rares (? 1/10 000, 1/1 000) et très rares (1/10 000), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système classe Organe	Très fréquents (? 1/10)	Fréquents (? 1/100, 1/10)	Peu fréquents (? 1/1 000, 1/100)	Rares (? 1/10 000, 1/1 000)	Très rares (1/10 000)
Infections et infestations				Kératite herpétique*§	
Affections du système nerveux			Céphalées*, étourdissement*		
Affections oculaires	Hyperpigmentation de l'iris ; hyperhémie conjonctivale légère à modérée ; irritation oculaire (sensation de brûlure, sensation de grain de sable, démangeaison, picotement et sensation de corps étranger) ; modifications des cils et du duvet palpébral de la paupière (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils)	Kératites ponctuées, le plus souvent asymptomatiques; blépharite ; douleur oculaire, photophobie ; conjonctivite*	Œdème palpébral ; sécheresse oculaire ; kératite* ; vision trouble ; œdème maculaire incluant un œdème maculaire cystoïde* ; uvéite*	Iritis* ; œdème cornéen* ; érosions cornéennes ; œdème péri-orbitaire ; trichiasis* ; distichiasis ; kyste irien§ ; réactions cutanées localisées sur les paupières ; coloration plus foncée des paupières ; pseudo pemphigus de la conjonctive oculaire*§	Modifications périorbitaires et palpébrale se traduisant par un creusement du sillon palpébral
Affections cardiaques			Angine de poitrine ; palpitations*		Angine de poitrine instable

Système classe Organe	Très fréquents (? 1/10)	Fréquents (? 1/100, 1/10)	Peu fréquents (? 1/1 000, 1/100)	Rares (? 1/10 000, 1/1 000)	Très rares (1/10 000)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme* ; dyspnée*	Aggravation de l'asthme	
Affections gastro-intestinales			Nausées* ; vomissements*		
Affections de la peau et du tissus sous-cutané			Rash	Prurit	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie* ; arthralgie*		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleurs thoraciques*		

*Effets indésirables identifiés après la commercialisation

§Fréquence de l'effet indésirable estimée en utilisant ?La règle de 3?

Des cas de calcification de la cornée ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez des patients présentant des lésions importantes de la cornée.

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

Sans objet.

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.

Dans une étude pédiatrique observationnelle à long terme portant sur 115 patients, le profil de sécurité était cohérent avec celui rapporté dans les études pédiatriques précédentes 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 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

Symptômes

En dehors d'une irritation oculaire et d'une hyperhémie conjonctivale, aucun effet indésirable oculaire n'est connu pour être dû à un surdosage en 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 % 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 n'a entraîné l'apparition d'aucun symptôme, mais une dose comprise entre 5,5 et 10 microgrammes/kg a provoqué des nausées, des douleurs abdominales, des vertiges, une fatigue, des bouffées de chaleur et des sueurs. Chez le singe, le latanoprost a été injecté par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 500 microgrammes/kg, sans effet notable sur le système cardio-vasculaire.

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologiques, Antiglaucomateux et myotiques, Analogues des prostaglandines, code ATC : S01EE01.

Le principe actif, le latanoprost, analogue de la prostaglandine F2α, est un agoniste sélectif des récepteurs FP aux prostanoïdes qui abaisse la PIO en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Chez l'homme, la diminution de la PIO débute environ trois à quatre heures après l'administration de XALATAN, 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).

Des études pivots ont montré l'efficacité de XALATAN en monothérapie. De plus, des études cliniques évaluant l'utilisation de XALATAN 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 parasympathomimétiques (pilocarpine).

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

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

Après un traitement chronique par le latanoprost chez le singe ayant auparavant subi une extraction du cristallin extracapsulaire, aucune lésion des vaisseaux sanguins rétiniens 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 pression intraoculaire (mmHg) après 12 semaines en fonction du groupe de traitement actif et du diagnostic au début du traitement

	Latanoprost N=53		**Timolol N=54**	
Moyenne à l'inclusion (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale après 12 semaines de traitement? (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-value vs. timolol	0,2056			
	GCP N=28	**Non-GCP N=25**	**GCP N=26**	**Non-GCP N=28**
Moyenne à l'inclusion (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale après 12 semaines de traitement? (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-value vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE : écart à la moyenne,

?Moyenne ajustée basée sur le modèle d'analyse de covariance (ANCOVA)

Deux études de sécurité post-autorisation (PASS) non interventionnelles (NI) à long terme ont été conçues pour décrire le taux d'incidence des changements d'hyperpigmentation de l'œil sur un total de 10 ans de suivi en combinant les données collectées au cours de la période de 3 ans de l'étude et de l'étude de suivi prolongée de 7 ans auprès de patients pédiatriques atteints de

glaucome ou de PIO élevée. Au total, 115 patients sont sortis de l'étude mère et faisaient partie de l'ensemble d'analyse complet (FAS). Les patients éligibles à l'étude (18 ans) ont été classés en 3 groupes : 76 patients dans le groupe latanoprost (traités en continu par latanoprost pendant ? 1 mois) ; 1 patient dans le groupe des analogues des prostaglandines (PGA) non latanoprost (traité en continu par PGA non latanoprost pendant ? 1 mois) ; et 38 en PGA non exposés (non traités en continu avec un PGA pendant ? 1 mois).

Les résultats de l'étude ont indiqué que des modifications d'hyperpigmentation de l'œil n'ont été observées que chez un petit nombre de patients dans les deux groupes de traitement, avec un taux plus élevé dans le groupe exposé au latanoprost que dans le groupe non exposé au PGA. Les taux d'hyperpigmentation des cils étaient de 4,5 % contre 0 % et les taux d'hyperpigmentation de l'iris étaient de 6,0 % contre 3,0 % respectivement dans le groupe exposé au latanoprost et dans le groupe non exposé au PGA. Les taux d'incidence (pour 100 années-patients) des modifications de l'hyperpigmentation oculaire étaient faibles et comparables dans les deux groupes de traitement : allongement des cils 2,53 contre 3,35, hyperpigmentation de l'iris 0,92 contre 0,42 et hyperpigmentation des cils 0,69. contre aucun.

Aucun événement indésirable grave (EIG) n'a été considéré comme lié au traitement à l'étude. La majorité des événements indésirables survenus pendant le traitement (TEAE) signalés appartenaient à la classe des troubles oculaires systémiques, qui étaient pour la plupart légers et plus fréquemment signalés dans le groupe exposé au latanoprost que dans le groupe non exposé au PGA. Aucun problème de sécurité cliniquement significatif ni aucun nouveau problème de sécurité/différentes fréquences d'événements indésirables (EI) n'ont été identifiés par rapport au profil de sécurité existant. Dans l'ensemble, les taux de critères d'évaluation de tolérance observés dans cette étude sont comparables aux taux d'EI rapportés dans des études pédiatriques précédentes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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.

La prodrogue est bien absorbée par la cornée et la totalité de la substance pénétrant dans l'humeur aqueuse est hydrolysée au cours du passage à travers la cornée.

Distribution

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

Biotransformation et élimination

L'acide de latanoprost n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. Le métabolisme est principalement hépatique. Sa demi-vie plasmatique chez l'homme est de 17 minutes. Les études animales ont montré une activité 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 un coefficient de sécurité d'au moins 1000 entre la dose thérapeutique administrée et la toxicité systémique. De fortes doses de latanoprost, équivalentes à environ 100 fois la dose thérapeutique/kg de poids corporel, administrées par voie intraveineuse à des singes non anesthésiés, ont provoqué une augmentation de la fréquence respiratoire des animaux. Celle-ci est probablement due à une bronchoconstriction de courte durée. Les études animales n'ont pas révélé d'action sensibilisante du latanoprost.

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

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

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

Les tests de mutation reverse sur des bactéries, les tests de mutation génique sur le lymphome de souris, ainsi que le test du micronoyau chez la souris, se sont révélés négatifs avec le latanoprost. Des aberrations chromosomiques ont été observées *in vitro* sur des lymphocytes humains. Des effets similaires ont été notés avec une prostaglandine naturelle, la prostaglandine

F2α, ce qui indique un effet de classe.

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

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

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

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

Aucun pouvoir tératogène n'a été détecté.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, chlorure de benzalkonium, phosphate monosodique monohydraté (E339i), phosphate disodique anhydre (E339ii), eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

Avant 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 un délai de 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

2,5 mL en flacon compte-gouttes (PE) de 5 mL en polyéthylène avec bouchon à vis et capuchon protecteur en polyéthylène ; boîte de 1.

2,5 mL en flacon compte-gouttes (PE) de 5 mL en polyéthylène avec bouchon à vis et capuchon protecteur en polyéthylène ; boîte de 3.

2,5 mL en flacon compte-gouttes (PE) de 5 mL en polyéthylène avec bouchon à vis et capuchon protecteur en polyéthylène ; boîte de 6.

Chaque flacon compte-gouttes contient 2,5 mL de solution correspondant approximativement à 80 gouttes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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

VIATRIS UP
1 RUE DE TURIN
69007 LYON

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

- 34009 343 840 6 6 : 2,5 mL en flacon compte-gouttes (PE) ; boîte de 1.
- 34009 343 841 2 7 : 2,5 mL en flacon compte-gouttes (PE) ; boîte de 3.

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