

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^{Pr}**MONOPROST**[®]

Solution ophtalmique de latanoprost

50 µg/mL

(stérile, sans conservateur, en récipient unidose)

Analogue de la prostaglandine F_{2α}

LABORATOIRES THÉA
12 rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
France

Importé par :
Labtician Ophthalmics Inc.
2140 Winston Park Drive, Unit 6
Oakville, Ontario, L6H-5V5
Canada

Date de préparation :
30 juin 2016

Date de révision :
19 octobre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 173577

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
REACTIONS INDÉSIRABLES.....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
STABILITÉ ET CONSERVATION	13
PRESENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	14
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE.....	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	31

Pr **MONOPROST**[®]

Solution ophtalmique de latanoprost
50 µg/mL
(stérile, sans conservateur, en récipient unidose)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage)	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Ophtalmique	Solution / 50 µg/mL de latanoprost	<i>Pour la liste complète, voir la section Présentation, Composition et Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MONOPROST[®] (solution ophtalmique de latanoprost), 50 µg/mL [sans conservateur] est indiqué pour la réduction de la pression intra-oculaire chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Globalement, il n'a pas été observé de différences en termes d'efficacité ou d'innocuité entre les personnes âgées et les autres patients adultes.

Enfants (< 18 ans) :

MONOPROST[®] n'est pas recommandé chez les enfants ou adolescents car l'innocuité et l'efficacité de MONOPROST[®] n'ont pas été établies dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation ou à un composant du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRESENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Le latanoprost n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique. La prudence est recommandée en cas d'utilisation de MONOPROST® chez ces patients.

Fonction visuelle

Des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire cystoïde, ont été rapportés lors du traitement par le latanoprost. Ces cas sont survenus principalement chez des patients aphaques, chez des patients pseudophaques présentant une rupture de la capsule postérieure du cristallin ou chez des patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. La prudence est recommandée en cas d'utilisation de MONOPROST® chez les patients présentant une rupture de la capsule postérieure ou des facteurs de risque connus d'œdème maculaire.

Le latanoprost peut entraîner une augmentation progressive de la pigmentation de l'iris. Cet effet a été observé en particulier chez les patients ayant les iris de plusieurs couleurs (c'est-à-dire bleu-marron, gris-marron, vert-marron ou jaune-marron). Ce changement peut n'apparaître clairement qu'au bout de plusieurs mois ou années.

Au cours des essais cliniques, l'augmentation de la pigmentation brune de l'iris n'a pas évolué après l'arrêt du traitement, mais le changement de la couleur des yeux peut être définitif.

Une coloration foncée de la paupière, qui peut être réversible, a été rapportée lors de l'utilisation de latanoprost.

Le latanoprost peut modifier progressivement les cils et le duvet de la paupière de l'œil traité ; ces modifications peuvent consister en un allongement et un épaississement des cils, une augmentation de la pigmentation des cils, une augmentation du nombre de cils et du duvet ou une croissance mal orientée des cils. Les modifications des cils sont généralement réversibles après l'arrêt du traitement.

On ne dispose pas d'expérience avec le latanoprost en ce qui concerne le traitement des troubles oculaires inflammatoires et des glaucomes inflammatoire, néovasculaire ou congénital et seule une expérience limitée a été acquise chez les patients pseudophaques et/ou présentant un glaucome pigmentaire.

Le latanoprost n'est pas recommandé chez les patients présentant une inflammation intra-oculaire évolutive (c'est-à-dire iritis/uvéite). La prudence est recommandée en cas d'utilisation de MONOPROST® chez les patients ayant des antécédents d'inflammation intra-oculaire. Le latanoprost n'est pas recommandé chez les patients présentant une kératite herpétique évolutive ou ayant des antécédents de kératite herpétique récurrente associée spécifiquement aux analogues des prostaglandines. La prudence est recommandée en cas d'utilisation de MONOPROST® chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique.

Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation de latanoprost et peuvent être replacées 15 minutes après.

Fonction rénale

Le latanoprost n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale. La prudence est recommandée en cas d'utilisation de MONOPROST® chez ces patients.

Fonction respiratoire

L'expérience du latanoprost chez les patients atteints d'asthme ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive est limitée ; cependant, de rares cas d'exacerbation de l'asthme et/ou de dyspnée ont été signalés depuis la commercialisation. La prudence est recommandée en cas d'utilisation de MONOPROST® chez les patients asthmatiques ou présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (voir REACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés après la mise sur le marché).

Populations particulières

Femmes enceintes : des études sur la reproduction ont été effectuées chez la rate et la lapine. Chez la lapine, les fœtus de 4 animaux sur 16 n'étaient pas viables lorsque les doses administrées étaient d'environ 80 fois supérieures aux doses maximales recommandées pour l'être humain, et la dose la plus élevée non mortelle pour l'embryon dans cette espèce était d'environ 15 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (voir TOXICOLOGIE). MONOPROST® ne doit être utilisé pendant la grossesse que si l'avantage potentiel justifie le risque pour le fœtus.

Allaitement :

Le latanoprost et ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel. La prudence est recommandée en cas d'utilisation de MONOPROST® chez des femmes qui allaitent.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du latanoprost chez les enfants n'ont pas été établies.

REACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les événements indésirables oculaires survenus dans les groupes MONOPROST® ou XALATAN™ ont été principalement jugés par les investigateurs comme étant de sévérité légère et n'ont pas nécessité d'intervention thérapeutique. Un seul événement indésirable de gêne oculaire a été classé comme sévère chez un patient traité par MONOPROST®. Aucun événement indésirable oculaire n'a été jugé comme grave. Des événements indésirables oculaires ont entraîné peu fréquemment l'arrêt du médicament, quel que soit le groupe de traitement. Les événements indésirables les plus souvent observés dans le groupe MONOPROST® des essais cliniques étaient les suivants : blépharite, hyperhémie conjonctivale, douleur au site d'instillation et prurit au site d'instillation.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

L'innocuité de MONOPROST® (solution ophtalmique de latanoprost) 50 µg/mL p/v [sans conservateur] a été évaluée dans un essai clinique pivot de phase III avec répartition aléatoire, en simple insu (investigateur masqué), contrôlé contre comparateur actif [LT2345-PIII-12_08] incluant 402 patients (âge moyen ± écart-type : 64,7 ± 11,5 ans) présentant une hypertension oculaire. Contrairement au comparateur actif XALATAN™ (solution ophtalmique de latanoprost) 50 µg/mL, MONOPROST® ne contient pas de conservateur, le chlorure de benzalkonium (BAK). MONOPROST® a été administré chez 213 patients à la posologie d'une goutte par jour le soir pendant 3 mois. Les événements indésirables les plus courants observés dans l'essai clinique sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Evènements indésirables (liés ou non liés au traitement) rapportés chez plus de 1 % des patients traités par MONOPROST® ou XALATAN™ dans l'essai clinique pivot de phase III [LT2345-PIII-12/08]

Classe de systèmes d'organes† Terme préférentiel	MONOPROST®	XALATAN™
	(N = 213) n (%) de patients	(N = 189)
Tous EI	12 (5,6)	28 (14,8)
Affections oculaires	8 (3,8)	14 (8,3)
Hyperhémie conjonctivale	1 (0,5)	3 (1,6)
Conjonctivite allergique	1 (0,5)	3 (1,6)
Vision floue	1 (0,5)	3 (1,6)
Coloration cornéenne	1 (0,5)	2 (1,1)
Sécheresse oculaire	1 (0,5)	2 (1,1)
Douleur oculaire	0 (0,0)	2 (1,1)
Sensation de corps étranger	1 (0,5)	2 (1,1)
Photophobie	1 (0,5)	2 (1,1)
Kératite ponctuée	1 (0,5)	2 (1,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1 (0,5)	4 (2,1)
Intolérance médicamenteuse‡	1 (0,5)	4 (2,1)
Infections et infestations	1 (0,5)	8 (4,2)
Bronchite	0 (0,0)	3 (1,6)
Infection urinaire	0 (0,0)	3 (1,6)
Infection dentaire	1 (0,5)	2 (1,1)
Affections du système nerveux	2 (0,9)	6 (3,2)
Céphalées	2 (0,9)	4 (2,1)
Etourdissements	0 (0,0)	2 (1,1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0 (0,0)	2 (1,1)

Douleur oropharyngée	0 (0,0)	2 (1,1)
Affections vasculaires	0 (0,0)	2 (1,1)
Hypertension artérielle	0 (0,0)	2 (1,1)

† MedDRA version 12.0.

‡ 8 cas d'intolérance médicamenteuse rapportés par 4 patients traités par XALATAN™.

Un essai clinique additionnel de phase III de confirmation, avec répartition aléatoire, en simple insu (investigateur masqué), contrôlé contre comparateur actif [*T-2345-001 [États-Unis]*] a été mené chez 335 patients traités soit par MONOPROST® soit par XALATAN™. MONOPROST® a été administré chez 166 patients à la posologie d'une goutte par jour le soir pendant une durée allant jusqu'à 3 mois. Les événements indésirables les plus courants observés dans l'essai clinique sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Effets indésirables (liés ou non liés au traitement) rapportés chez plus de 1 % des patients traités par MONOPROST® ou XALATAN™ dans l'essai clinique pivot de phase III additionnel [T-2345-001[US]]

Classe de systèmes d'organes† Terme préférentiel	MONOPROST®	XALATAN™
	(N = 166) n (%) de patients	(N = 169) n (%) de patients
Tous EI	19 (11,4)	35 (20,7)
Affections oculaires	7 (4,2)	19 (11,2)
Hyperhémie conjonctivale	3 (1,8)	4 (2,4)
Blépharite	2 (1,2)	5 (3,0)
Kératite ponctuée	1 (0,6)	5 (3,0)
Détachement du vitré	1 (0,6)	2 (1,2)
Kyste conjonctival	0 (0,0)	2 (1,2)
Hémorragie conjonctivale	0 (0,0)	2 (1,2)
Conjonctivite allergique	0 (0,0)	2 (1,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4 (2,4)	10 (5,9)
Douleur au site d'instillation	3 (1,8)	8 (4,7)
Prurit au site d'instillation	2 (1,2)	1 (0,6)
Sensation anormale au site d'instillation	1 (0,6)	2 (1,2)
Complication au site d'instillation	0 (0,0)	2 (1,2)
Infections et infestations	7 (4,2)	6 (3,6)
Infection urinaire	3 (1,8)	0 (0)
Sinusite	2 (1,2)	0 (0)
Bronchite	1 (0,6)	2 (1,2)
Rhinopharyngite	1 (0,6)	2 (1,2)
Zona	0 (0,0)	2 (1,2)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	3 (1,8)	5 (3,0)
Dorsalgies	2 (1,2)	1 (0,6)
Sciatique	1 (0,6)	2 (1,2)
Spasmes musculaires	0 (0,0)	2 (1,2)

† MedDRA version 15.0.

Autres événements indésirables ($\geq 1\%$) rapportés chez les patients traités par XALATANTM dans les études cliniques susceptibles de survenir avec MONOPROST[®] :

Affections oculaires : œdème palpébral, douleur palpébrale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite allergique, éruption cutanée.

Signes et symptômes oculaires

Par rapport à XALATANTM, MONOPROST[®] a été associé à un taux plus faible de symptômes subjectifs de sensation de brûlure/picotements après l'instillation et d'irritation/sensation de brûlure/picotements en dehors de l'instillation. Par rapport à XALATANTM, MONOPROST[®] a également été associé de façon inconstante à un taux plus faible de symptômes subjectifs de prurit. La fréquence relativement faible des symptômes et la prédominance des symptômes rapportés comme étant « présents, mais non gênants » semblent indiquer que ces symptômes ont une pertinence clinique limitée.

Il n'a pas été observé de différence cliniquement significative de la fréquence d'anomalies palpébrales, de conjonctivites folliculo-papillaires, d'inflammation de la chambre antérieure, de kératite ponctuée, de modification de la pigmentation de l'iris, d'aspect anormal des cils/d'hypertrichose ou de coloration anormale de la paupière entre les patients traités par MONOPROST[®] et par XALATANTM. Il n'y avait pas de différence cliniquement significative du rapport cup/disc (C/D) moyen et de la meilleure acuité visuelle corrigée (vision de loin) entre les groupes de traitement.

Evènements indésirables oculaires peu courants (< 1 %) (liés et non liés au traitement) observés au cours des essais cliniques

Affections oculaires : piqûre d'arthropode, blépharoplastie, chalazion, dépôt conjonctival, affection conjonctivale, œdème conjonctival, follicules conjonctivaux, conjonctivite, affection cornéenne, diplopie*, écoulement oculaire*, distichiasis, ectropion, érythème palpébral, allergie oculaire, modification de la couleur de l'œil, irritation oculaire, prurit oculaire, bord de la paupière croûteux, prurit des paupières, troubles de la sensibilité palpébrale, glaucome, orgelet, kératite, augmentation de la sécrétion lacrymale, opacités du cristallin, méibomite, gêne oculaire, hyperhémie oculaire, hémorragie papillaire, syndrome de pseudo-exfoliation capsulaire, dégénérescence rétinienne, trichiasis, troubles visuels.

Cas extrêmement rares de : embolie dans l'artère rétinienne*, décollement de la rétine* et hémorragie vitréenne due à une rétinopathie diabétique*.

* Evènements indésirables supplémentaires répertoriés dans la monographie de produit de XALATANTM.¹

Evènements indésirables non oculaires peu courants (< 1 %) (liés et non liés au traitement) observés au cours des essais cliniques

Affections cardiaques : palpitations, tachycardie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, vertige.

Affections endocriniennes : hypothyroïdie.

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, constipation, caries dentaires, diverticule, gastrite, reflux gastro-œsophagien, polype intestinal, dent qui bouge, nausées, pancréatite, douleur dentaire, vomissements.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, douleur thoracique, syndrome pseudo-grippal, sécheresse au site d'instillation, érythème au site d'instillation, sensation de corps étranger au site d'instillation, larmolement au site d'instillation, douleur.

Affections hépatobiliaires : cholécystite aiguë, cholélithiase.

Infections et infestations : sinusite aiguë, cystite, infection auriculaire, gastro-entérite, infection, grippe, laryngite, paronychie, pneumonie, sepsis, amygdalite, abcès dentaire, infection des voies respiratoires supérieures.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : abrasion de la cornée, excoriation, fracture du péroné, traumatisme crânien, entorse, lacération, syndrome cervical post-traumatique, fracture de vertèbre thoracique, fracture du tibia, arthropathie traumatique, lâchage de sutures.

Investigations : tests du champ visuel anormaux, coloration vitale cornéenne présente.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : goutte, hypoglycémie, hypokaliémie, hypercholestérolémie, diabète de type 2.

Affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgie, arthrite, fracture par compression, chondrite costale, hémarthrose, protrusion discale, contracture musculaire, faiblesse musculaire, douleurs musculo-squelettiques, fracture du rachis par compression, arthrose rachidienne, syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire, torticolis.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : mélanome métastatique, papillome conjonctival.

Affections du système nerveux : migraine, neuropathie périphérique, syncope.

Affections psychiatriques : insomnie, dépression majeure.

Affections du rein et des voies urinaires : vessie hypertonique, colique rénale.

Affections des organes de reproduction et du sein : kyste de l'ovaire, masse pelvienne.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : broncho-pneumopathie chronique obstructive, toux, rhinite allergique, rhinite saisonnière, congestion des sinus.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite bulleuse, eczéma, pousse anormale des cheveux ou des poils, ongle incarné, prurit, nodule cutané, gonflement du visage.

Actes médicaux et chirurgicaux : opération des sinus.

Affections vasculaires : AVC des noyaux gris centraux.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

En plus des événements indésirables observés au cours des essais cliniques répertoriés dans les tableaux 1, 2 ou dans la liste des événements indésirables peu courants ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation de MONOPROST® en pratique clinique après la mise sur le marché :

Affections oculaires : œdème cornéen, pousse des cils, kératite, œdème maculaire, œdème péri-orbitaire.

Infections et infestations : herpès oculaire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : asthme, dyspnée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : coloration anormale de la peau.

Autres événements indésirables identifiés après la mise sur le marché lors de l'utilisation en pratique clinique de solutions de latanoprost contenant le conservateur BAK et susceptibles de survenir avec MONOPROST® :

Affections oculaires : épaississement des cils, hyperpigmentation des cils, kyste irien, iritis, creusement du sillon palpébral, trichiasis, uvéite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hypertrichose, réaction cutanée, nécrolyse épidermique toxique.

Ces événements indésirables ayant été rapportés de façon volontaire à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence avec précision.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Des études *in vitro* ont montré que le mélange de collyres contenant du thiomersal avec du latanoprost entraîne une précipitation. En cas d'utilisation concomitante de ces médicaments avec MONOPROST[®], les collyres doivent être administrés à intervalle d'au moins cinq minutes.

Des cas d'élévations paradoxales de la PIO après l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues des prostaglandines ont été rapportés. En conséquence, l'utilisation de deux prostaglandines, analogues des prostaglandines ou dérivés des prostaglandines ou plus n'est pas recommandée.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'effet optimal est obtenu lorsque MONOPROST[®] est administré le soir.

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée chez les adultes, y compris les personnes âgées (> 65 ans), est d'une goutte dans l'œil/les yeux atteint(s) une fois par jour. La posologie de MONOPROST[®] ne doit pas dépasser une goutte par jour car il a été démontré qu'une fréquence d'administration plus élevée diminue son effet de réduction de la PIO. Chez l'humain, la réduction de la PIO débute environ 3 à 4 heures après l'instillation et l'effet maximal est obtenu après 8 à 12 heures. L'effet hypotonisant est maintenu pendant au moins 24 heures.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être poursuivi en administrant la prochaine dose au moment habituel.

Administration

Voie oculaire exclusivement.

Comme avec tout collyre, afin de réduire une possible absorption systémique, il est recommandé d'exercer une pression sur le sac lacrymal au niveau du canthus interne (occlusion ponctuelle) pendant une minute immédiatement après l'instillation de MONOPROST[®].

Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation de MONOPROST[®]. Elles peuvent être replacées 15 minutes après l'instillation.

À usage unique. Le récipient unidose contient suffisamment de solution pour traiter les deux yeux une fois. Instiller une goutte pour traiter un œil. Instiller une goutte dans chaque œil en cas de traitement des deux yeux. Éliminer la solution non utilisée, même en cas de traitement d'un seul œil.

Il doit être recommandé aux patients :

- d'éviter tout contact entre l'embout compte-gouttes et l'œil ou la paupière ;
- d'utiliser immédiatement le collyre en solution après la première ouverture du récipient unidose ; et
- d'éliminer le récipient unidose après utilisation.

Utilisation en association avec d'autres médicaments

MONOPROST® peut être utilisé en association avec d'autres médicaments ophtalmiques topiques pour diminuer davantage la pression intra-oculaire. En cas d'utilisation de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage topique, les médicaments doivent être administrés à intervalle d'au moins 5 minutes.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, et particulièrement d'ingestion accidentelle, contactez le centre antipoison de votre région.

À l'exception d'une irritation oculaire et d'une hyperémie conjonctivale ou épisclérale, il n'est pas connu d'autres effets indésirables oculaires associés à l'administration de fortes doses de latanoprost chez l'humain. Chez des volontaires sains, la perfusion intraveineuse de latanoprost à des doses allant jusqu'à 3 µg/kg (concentrations plasmatiques moyennes 200 fois plus élevées que celles observées lors du traitement clinique) n'a pas entraîné d'effets indésirables. Des doses intraveineuses de 5,5 à 10 µg/kg ont entraîné des événements indésirables tels que douleurs abdominales, étourdissements, fatigue, bouffées de chaleur, nausées et transpiration excessive.

Chez le singe, le latanoprost a été perfusé par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 500 µg/kg sans effets indésirables majeurs sur le système cardiovasculaire. L'administration intraveineuse chez le singe a été associée à une bronchoconstriction transitoire. Chez des patients asthmatiques, l'administration topique de latanoprost dans les yeux, à une dose 7 fois supérieure à celle recommandée en pratique clinique, n'a pas induit de bronchoconstriction. En cas de surdosage par MONOPROST®, le traitement doit être symptomatique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

MONOPROST®, analogue de la prostaglandine F_{2α}, (ester isopropylique de la 13, 14-dihydro-17-phényle-18,19,20-trinor-PGF_{2α}), est un agoniste sélectif des récepteurs prostanoïdes FP qui diminue la pression intra-oculaire en augmentant le débit d'élimination de l'humeur aqueuse. Les études effectuées

chez l'animal et chez l'humain indiquent que le principal mode d'action est l'accroissement du débit uvéoscléral, bien qu'une augmentation de la facilité d'écoulement (diminution de la résistance à l'écoulement) ait également été rapportée chez l'humain.

Pharmacodynamique

Chez l'humain, la réduction de la pression intra-oculaire après administration topique d'une dose unique s'amorce au bout d'environ 3 à 4 heures, et l'effet maximal est atteint au bout de 8 à 12 heures. Cette réduction persiste au moins 24 heures.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du latanoprost contenu dans MONOPROST® et XALATAN™ a été évaluée dans une étude clinique de phase II contrôlée menée chez 30 patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire non préalablement traités¹. À chaque temps d'évaluation (0, 5, 10, 15 et 30 minutes après l'instillation), le nombre de patients ayant des valeurs inférieures à la limite de quantification (LDQ : 40,0 pg/mL) était comparable entre les groupes, sauf 5 minutes après l'instillation. La C_{max} était légèrement plus faible et le t_{max} légèrement plus élevé après l'administration de MONOPROST®, ce qui semble indiquer que l'absorption de MONOPROST® est légèrement plus faible que celle de XALATAN™ ; cependant, cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du latanoprost après administration de MONOPROST® et de XALATAN™ solution ophtalmique, 50 µg/mL chez des patients pendant 6 semaines de traitement

Traitement	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (min)	ASC _{0-30min} (pg•min/mL)	t _{1/2} (min)
Latanoprost (MONOPROST®)	46 (20, 140)	11 (5, 15)	992 (600, 2874)	NA
Latanoprost (XALATAN™)	62 (20, 198)	7 (5, 10)	1203 (600, 3341)	NA

La limite de quantification (LDQ) était de 40 pg/mL.

Il était attribué une valeur de 20 pg/mL aux échantillons pour lesquels la C_{max} était inférieure à la LDQ ; tendance régulière aux valeurs attribuées de 0, 20 et 39 pg/mL.

Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés sous forme de moyenne géométrique.

Les valeurs entre parenthèses sont les valeurs (minimum, maximum) pour chaque paramètre.

Le t_{1/2} n'a pas été calculé en raison de valeurs manquantes trop nombreuses (valeurs inférieures à la LDQ).

Absorption : Le latanoprost est une prodrogue de type ester isopropylique qui est bien absorbée par la cornée et qui, après avoir pénétré dans l'humeur aqueuse, est rapidement et complètement hydrolysée en acide biologiquement actif. Les études menées chez l'humain indiquent que la concentration maximale dans l'humeur aqueuse est atteinte deux heures environ après l'instillation. L'absorption systémique du latanoprost est très faible ; 30 minutes après l'instillation, les concentrations plasmatiques étaient inférieures à la limite de quantification (40 pg/mL).

Distribution : Après instillation chez le singe, le latanoprost est distribué principalement dans le segment antérieur de l'oeil, y compris la conjonctive et les paupières, tandis que des quantités infinitésimales sont détectées dans le segment postérieur.

Métabolisme : L'acide de latanoprost n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. La clairance plasmatique est rapide et le métabolisme est hépatique. Chez l'humain, la demi-vie plasmatique de l'acide biologiquement actif est d'environ 17 minutes. Dans les études chez l'animal, les principaux métabolites étaient le 1,2-dinor et le 1,2,3,4-tétranor, qui n'avaient que peu ou pas d'activité biologique.

Élimination : Les métabolites 1,2-dinor et 1,2,3,4-tétranor sont éliminés principalement dans les urines.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Avant ouverture, conserver MONOPROST® entre 15 °C et 25 °C. Après ouverture du sachet, utiliser les récipients unidose dans les 7 jours. Après ouverture du récipient unidose, utiliser immédiatement et jeter le récipient unidose après utilisation. À conserver à l'abri de la lumière.

PRESENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MONOPROST® (solution ophtalmique de latanoprost) 50 µg/mL [sans conservateur] est présenté en récipients unidose en PEBD. Chaque récipient unidose contient 0,2 mL de solution de latanoprost sans conservateur permettant d'administrer une goutte par œil. Cinq récipients unidose sont emballés dans des sachets individuels en papier/aluminium. Les sachets sont conditionnés en groupes de 6 ou 18 (soit 30 ou 90 récipients unidose) par boîte.

Les ingrédients non médicinaux sont : carbomère 974 P, édétate disodique, macrogol 4000, hydroxystéarate de macrogolglycérol 40, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), sorbitol et eau pour préparations injectables.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

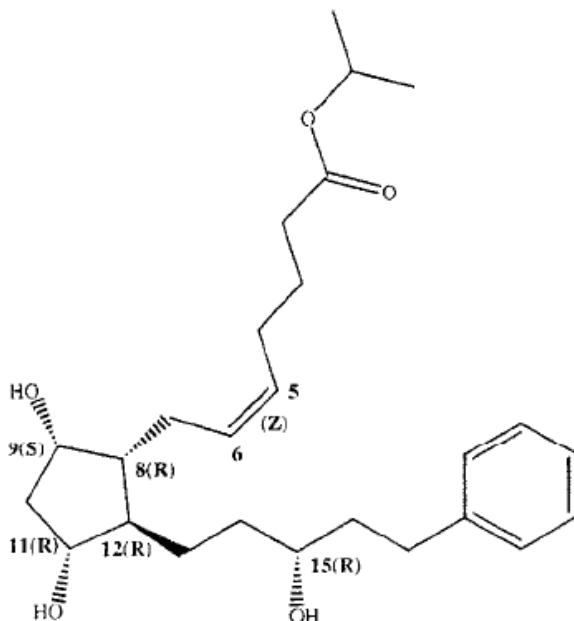
Nom propre : Latanoprost

- Noms chimiques :
- 1) (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-dihydroxy-2-[(3R)-3- hydroxy-5-phénylpentyl]cyclopentyl]-5-hepténoate d'isopropyle
 - 2) Ester de [1R-[1 α (Z), 2 β , 3 α , 5 α]]-7-[3,5-dihydroxy-2-(3-(R)-hydroxy-5-phénylpentyl)-cyclopentyl]-5-hepténoate de 1-méthyléthyle
 - 3) Ester isopropylique de la 13, 14-dihydro-17-phényle-18, 19, 20-trinor-PGF 2α

Formule moléculaire : C₂₆H₄₀O₅

Masse moléculaire : 432,6 g/mol

Formule de structure :



Forme physique : Huile limpide incolore à légèrement jaune.

Solubilité : Le latanoprost est facilement soluble dans l'acétonitrile, le diméthylformamide, l'éther ter-butylméthylique, l'acétate d'éthyle, l'isopropanol, le méthanol et le chlorure de méthylène et pratiquement insoluble dans l'eau et l'heptane.

Pouvoir rotatoire : Le pouvoir rotatoire déterminé est de $+34,5^\circ \pm 2,5^\circ$.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de MONOPROST® (solution ophtalmique de latanoprost) 50 µg/mL [sans conservateur] ont été évaluées principalement dans deux essais cliniques contrôlés visant à déterminer la non-infériorité de MONOPROST® par rapport à XALATAN™ (tableau 4). Un essai clinique contrôlé additionnel mené séparément a apporté des preuves complémentaires de la réduction de la PIO diurne avec MONOPROST®.

Conception et aspects démographiques des essais cliniques

Tableau 4. Résumé des données démographiques dans les essais cliniques menés chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets† (n)	Âge moyen † (plage)	PIO à l'inclusion (mmHg)‡
LT2345-PII-10/07	Essai multicentrique à répartition aléatoire, croisé, en simple insu (investigateur masqué), contrôlé contre comparateur actif	MONOPROST® : 1 goutte 4 fois par jour XALATAN™ : 1 goutte 4 fois par jour 6 semaines/6 semaines	30 21 hommes 9 femmes	50,7 (31-81)	22, 7 ± 3,0
LT2345-PIII-12/08	Essai multicentrique à répartition aléatoire, en groupes parallèles, en simple insu (investigateur masqué), contrôlé contre comparateur actif	MONOPROST® : 1 goutte 4 fois par jour XALATAN™ : 1 goutte 4 fois par jour 3 mois	402 202 hommes 200 femmes	64,7 (24-93)	24,1 ± 1,8
LT-2345-001 [US]	Essai multicentrique à répartition aléatoire, en groupes parallèles, en simple insu (observateur masqué), contrôlé contre comparateur actif	MONOPROST® : 1 goutte 4 fois par jour XALATAN™ : 1 goutte 4 fois par jour 3 mois	335 130 hommes 205 femmes	66,6 (30-95)	MONOPROST® : 19,0 ± 3,2 XALATAN™ : 19,5 ± 3,0

† Sur la base de la population d'analyse de l'innocuité.

‡ Sur la base de la population per protocole.

Dans la population d'analyse de l'innocuité combinée (N = 767), les patients avaient de 24 à 95 ans, avec un âge moyen d'environ 65 ans. Les femmes étaient un peu plus nombreuses que les hommes dans les trois essais (54,0 % contre 46,0 % respectivement).

Dans l'essai de phase II, les critères d'inclusion étaient les suivants : patients adultes ayant un diagnostic de glaucome primitif à angle ouvert, de glaucome capsulaire, de glaucome pigmentaire ou d'hypertension oculaire, avec une PIO comprise entre 22 et 30 mmHg dans au moins un œil. Dans les deux essais de phase III, les critères d'inclusion étaient les suivants : patients adultes ayant un diagnostic de glaucome primitif à angle ouvert ou d'hypertension oculaire traités avec une PIO suffisamment contrôlée (PIO \leq 18 mmHg) par une solution ophtalmique de latanoprost 50 μ g/mL en monothérapie. Dans ces essais, après une phase de pré-inclusion (incluant quelques jours sans traitement immédiatement avant l'inclusion), les patients devaient avoir lors de l'inclusion une PIO $<$ 34 mmHg dans les deux yeux et une PIO \geq 22 mmHg dans l'œil/les yeux éligible(s) pour l'essai LT2345-PIII-12/08 et une PIO moyenne \leq 28 mmHg pour l'essai LT-2345-001 [États-Unis].

Dans l'essai LT2345-II-10/07, le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation de la PIO diurne moyenne à la semaine 6 par rapport à la valeur initiale. Pour les essais de phase III, le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation de la PIO par rapport à la valeur initiale (mesurée à 9 heures dans l'essai LT2345-PIII-12/08 et à 8 heures, 10 heures et 16 heures dans l'essai LT-2345-001 [États-Unis]) après 2 semaines, 6 semaines et 3 mois de traitement.

Résultats des études

Phase II - LT2345-II-10/07

La pression intra-oculaire (PIO) était mesurée dans l'œil le plus atteint à 8 heures, 12 heures, 16 heures et 20 heures après 6 semaines de traitement. Les deux traitements ont entraîné une réduction significative de la PIO à tous les temps d'évaluation par rapport à la valeur initiale, avec des réductions diurnes moyennes de 27 % dans les deux groupes. Il n'a pas été détecté d'effets de la période ou de la séquence entre les traitements. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence moyenne estimée entre MONOPROST[®] et XALATAN[™] était inférieure à la limite de non-infériorité de 1,5 mmHg à tous les temps d'évaluation (tableau 5). Ces données permettent de penser que MONOPROST[®] est non inférieur à XALATAN[™] pour diminuer la PIO.

Tableau 5. Comparaison de la PIO moyenne (mmHg) (à chaque temps d'évaluation et diurnale) après 6 semaines de traitement (œil le plus atteint, population per protocole) [LT2345-PII-10/07]

Temps	PIO (moyenne ± ET) [mmHg]			Différence MONOPROST® moins XALATAN™ (moyenne ± ET) [mmHg]	IC à 95 %‡
	Inclusion	MONOPROST® (variation en %)	XALATAN™ (variation en %)		
8 h	22,8 ± 2,9	16,6 ± 2,2 (-26 %)	16,2 ± 2,9 (-28 %)	0,47 ± 2,54	- 0,56, 1,49
12 h	23,6 ± 3,6	16,5 ± 2,6 (-29 %)	16,4 ± 2,9 (-30 %)	0,06 ± 2,77	-1,06, 1,18
16 h	22,6 ± 3,7	15,9 ± 3,0 (-28 %)	16,4 ± 3,0 (-26 %)	-0,42 ± 2,64	-1,49, 0,64
20 h	21,9 ± 4,4	16,3 ± 3,3 (-24 %)	16,6 ± 3,2 (-23 %)	-0,25 ± 3,70	-1,74, 1,24
Diurne	22,7 ± 3,0	16,3 ± 2,4 (-27 %)	16,4 ± 2,6 (-27 %)	-0,04 ± 2,10	-0,89, 0,81

‡ Limite de non-infériorité de 1,5 mmHg. PIO : pression intra-oculaire ; ET : écart-type ;
IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Phase III - LT2345-PIII-12/08

La PIO était mesurée dans l'œil le plus atteint à 9 heures après 2 semaines, 6 semaines et 3 mois de traitement. Les deux traitements ont diminué significativement la PIO par rapport à la valeur initiale, avec une réduction de 36 % pour MONOPROST® et de 38 % pour XALATAN™. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence moyenne estimée entre MONOPROST® et XALATAN™ était inférieure à la limite de non-infériorité de 1,5 mmHg (au temps d'évaluation de 9 heures) après 2 semaines, 6 semaines et 3 mois de traitement (tableau 6). Après 6 semaines et 3 mois de traitement, MONOPROST® était également non inférieur à XALATAN™ en utilisant une limite de non-infériorité plus stricte de 1,0 mmHg. Ces données permettent de penser que MONOPROST® est non inférieur à XALATAN™ pour diminuer la PIO.

Tableau 6. Comparaison de la variation moyenne de la PIO (mmHg) par rapport à la valeur initiale au temps d'évaluation de 9 heures à chaque visite (œil le plus atteint, population per protocole) [LT2345-PIII-12/08]

Visite	MONOPROST®		XALATAN™		Différence MONOPROST® moins XALATAN™ (moyenne ± ETM) [mmHg]	IC à 95 %‡
	N	Variation de la PIO (moyenne ± ET) [mmHg]	N	Variation de la PIO (moyenne ± ET) [mmHg]		
Semaine 2	131	-8,5 ± 2,7	117	-9,0 ± 2,6	0,633 ± 0,291	0,060, 1,206
Semaine 6	132	-9,0 ± 2,8	117	-9,4 ± 2,4	0,469 ± 2,58	-0,038, 0,976
Mois 3†	131	-8,9 ± 2,6	118	-9,3 ± 2,5	0,469 ± 0,254	-0,032, 0,970

Modèle à effets mixtes pour mesures répétées avec ajustement pour la PIO initiale, le traitement, le pays, la visite, l'interaction traitement x visite et l'interaction PIO initiale x visite.

† Critère d'efficacité principal.

‡ Limite de non-infériorité de 1,5 mmHg.

PIO : pression intra-oculaire ; ET : écart-type ; ETM : erreur type de la moyenne ; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Essai de phase III additionnel – T-2345-001 [États-Unis]

L'essai additionnel mené chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire traités initialement par XALATAN™ démontre que MONOPROST® induit une réduction diurne de la PIO similaire à celle observée avec XALATAN™. La PIO était mesurée dans l'œil le plus atteint à 8 heures, 10 heures et 16 heures après 2 semaines, 6 semaines et 3 mois de traitement. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence moyenne estimée entre MONOPROST® et XALATAN™ était inférieure à la limite de non-infériorité de 1,5 mmHg à tous les temps d'évaluation (9/9) (c'est-à-dire 8 heures, 10 heures et 16 heures après 2 semaines, 6 semaines et 3 mois de traitement) (tableau 7). De plus, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence moyenne estimée entre MONOPROST® et XALATAN™ était inférieure à la limite de non-infériorité plus stricte de 1,0 mmHg à la plupart des temps d'évaluation (5/9). Ces données corroborent les études antérieures, et permettent de penser que MONOPROST® est non inférieur à XALATAN™ pour diminuer la PIO.

Tableau 7. Comparaison de la PIO moyenne (mmHg) en fonction du temps et de la visite (œil le plus atteint, population per protocole) [T-2345-001 [États-Unis]

Visite et temps	PIO (moyenne ± ET) [mmHg]		Différence MONOPROST® moins XALATAN™ (moyenne) [mmHg]	IC à 95 %‡
	MONOPROST®	XALATAN™		
Semaine 2				
8 h	16,8 ± 3,2	16,1 ± 2,7	0,82	0,28, 1,36
10 h	15,9 ± 2,9	15,8 ± 2,9	0,42	-0,11, 0,94
16 h	16,1 ± 2,8	16,1 ± 3,1	0,41	-0,12, 0,93
Diurne	16,3 ± 2,7	16,0 ± 2,5	0,57	0,15, 0,99
Semaine 6				
8 h	16,7 ± 3,1	16,4 ± 2,9	0,30	-0,26, 0,85
10 h	15,8 ± 3,0	15,8 ± 2,9	0,27	-0,26, 0,81
16 h	16,2 ± 2,9	15,9 ± 2,8	0,63	0,12, 1,15
Diurne	16,3 ± 2,7	16,1 ± 2,5	0,43	-0,02, 0,88
3 mois				
8 h	16,7 ± 3,1	16,1 ± 2,6	0,69	0,15, 1,24
10 h	16,0 ± 2,9	15,9 ± 2,7	0,30	-0,17, 0,78
16 h	16,4 ± 2,8	16,2 ± 3,0	0,57	0,05, 1,09
Diurne	16,3 ± 2,6	16,1 ± 2,4	0,52	0,11, 0,93

Résultats d'innocuité

Il n'a pas été identifié d'événements indésirables avec MONOPROST® qui n'ont pas été bien documentés avec XALATAN™. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec MONOPROST® ou XALATAN™ étaient « hyperémie conjonctivale » et « douleur au site d'instillation » (voir le tableau 1 et le tableau 2). Par rapport à XALATAN™, MONOPROST® a été associé à un taux plus faible des symptômes subjectifs suivants : sensation de brûlure/picotements après l'instillation, sensation d'irritation et sensation de brûlure/picotements en dehors de l'instillation. Cependant, ces événements étaient principalement mentionnés comme « présents mais non gênants », ce qui semble indiquer que ces symptômes ont une pertinence clinique limitée. Ces observations concordent avec le l'ensemble des données montrant que la présence de chlorure de benzalkonium (BAK) dans les solutions ophtalmiques provoque une irritation oculaire, en particulier en cas d'administrations répétées et de traitement de longue durée.^{2,3,4}

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique chez l'animal

Il a été démontré que le latanoprost permet de réduire la PIO chez des primates, avec une irritation oculaire aiguë minimale. Les résultats d'études montrent des différences importantes des réponses

pharmacologiques entre les espèces, probablement à cause de la différence de la répartition des récepteurs des prostaglandines d'une espèce à l'autre.

Réduction de la PIO – Chez le chat, l'administration topique de doses de 0,3 à 3 µg diminue très peu la PIO. Chez le singe cynomolgus, des doses topiques de 1 à 9,5 µg ont entraîné des réductions de la PIO proportionnelles à la dose. L'apparition de l'effet était relativement lente, avec une réduction maximale observée 4 à 6 heures après l'administration. L'administration répétée de 1 à 3 µg de latanoprost une fois par jour pendant cinq jours a diminué efficacement la PIO.

Dynamique de l'humeur aqueuse : mode d'action – L'effet du latanoprost sur la dynamique de l'humeur aqueuse a été étudié chez le singe cynomolgus. Une dose de 3 µg de latanoprost a été instillée une fois par jour pendant cinq jours. Le cinquième jour de traitement, la dynamique de l'humeur aqueuse a été déterminée en utilisant comme traceur l'albumine marquée à l'iode, tandis que la facilité d'écoulement était mesurée par la méthode de la perfusion à deux niveaux constants de pression. Le latanoprost a augmenté d'environ 50 % le débit uvéoscléral, tandis que le débit trabéculaire et la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse n'étaient pas modifiés. Le principal mécanisme de la réduction de la pression intra-oculaire après le traitement par le latanoprost semble donc être une augmentation de l'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie uvéosclérale. Ces résultats concordent avec ceux d'études antérieures sur la PGF_{2α}-IE montrant le même mécanisme principal de réduction de la PIO.

Autres effets pharmacologiques dans l'œil – Chez le chat, le latanoprost a eu un effet constricteur de la pupille marqué. L'instillation de 0,3 à 3 µg de latanoprost a entraîné une réduction du diamètre de la pupille proportionnelle à la dose avec une réponse maximale observée 2 à 3 heures après l'administration. L'effet myotique observé chez le chat et le chien est très probablement dû à une action directe sur les récepteurs des prostaglandines du muscle sphinctérien de l'iris. Chez le singe cynomolgus, il n'a pas été observé de myosis, mais plutôt une légère dilatation de la pupille, après l'administration de latanoprost. Dans les essais cliniques, il n'a pas été constaté de modification du diamètre de la pupille pendant le traitement par le latanoprost. La différence de l'effet myotique entre les espèces après l'administration de latanoprost est probablement imputable à la variation de la distribution des récepteurs des prostaglandines.

Effets sur la résistance des voies aériennes – Chez le singe, la résistance des voies aériennes a été estimée par la différence de la pression intrathoracique à l'inspiration et à l'expiration. Aux deux doses les plus élevées (2 µg/kg et 6 µg/kg, 50 fois et 150 fois la dose clinique respectivement), il a été observé une augmentation de différence de pression et de la fréquence respiratoire. Le débit sanguin vers les poumons avait également diminué après l'administration des deux doses les plus élevées. Cela indique que le latanoprost peut provoquer un certain degré de constriction de l'arbre bronchique.

Effets cardiovasculaires et pulmonaires – Les effets du latanoprost administré par voie intraveineuse sur les systèmes cardiovasculaire et pulmonaire ont été évalués chez des singes cynomolgus non anesthésiés. Deux mâles et deux femelles ont reçu des injections intraveineuses du véhicule (solution saline à 0,9 %) ou de latanoprost aux doses de 1, 10, 100 et 500 µg/kg. Le latanoprost n'a pas induit d'effet régulier sur la pression artérielle, mais a provoqué une augmentation de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose chez 2 animaux sur 4. Une augmentation de la fréquence respiratoire en fonction de la dose a été constatée chez les quatre animaux après l'administration de latanoprost, avec un doublement de la

fréquence respiratoire à la dose de 500 µg/kg. Les animaux ne présentaient pas de signes de dyspnée. Aucune modification régulière, proportionnelle à la dose, n'a pu être détectée sur l'ECG, mais des modifications mineures de la forme des ondes électrocardiographiques ont été enregistrées chez 3 des 4 animaux après administration des doses de 100 et 500 µg/kg (2 500 à 12 500 fois la dose clinique respectivement). Des modifications mineures de l'ECG ont également été observées après l'administration du véhicule.

Les effets cardiovasculaires après une injection intraveineuse de latanoprost ont été étudiés chez le singe cynomolgus sous anesthésie au pentobarbital. Le latanoprost était administré à doses croissantes (0,6, 2 et 6 µg/kg), la dose la plus faible correspondant à environ 15 fois la dose clinique administrée dans l'œil (environ 0,04 µg/kg). À la dose la plus élevée (représentant 150 fois la dose clinique), le latanoprost a induit une augmentation transitoire de la pression artérielle et une augmentation de 30 % du débit cardiaque. Les débits sanguins régionaux ont été déterminés à l'aide de microsphères radioactives. À la dose la plus élevée de latanoprost, des augmentations notables du débit sanguin ont été détectées dans les lobes temporaux, pariétaux et frontaux du cerveau.

Le latanoprost a provoqué une augmentation proportionnelle à la dose du débit sanguin coronarien, mais a eu un effet limité sur le débit sanguin rénal. Des modifications mineures du débit sanguin ont été détectées dans la plupart des autres organes.

Sur la base de ces données, il est considéré que le latanoprost administré par voie oculaire aux doses cliniques a un effet systémique limité sur le système cardiovasculaire.

Pharmacodynamique chez l'humain

La substance active, le latanoprost, analogue de la prostaglandine F_{2α}, est un agoniste sélectif des récepteurs prostanoïdes FP qui diminue la PIO. Le mode d'action du latanoprost est complexe et n'est pas totalement élucidé. Les études cliniques et non cliniques permettent de penser que le principal mode d'action est l'accroissement du débit uvéoscléral, sans effet significatif sur la production d'humeur aqueuse. Ce mode d'action dans l'œil est proposé chez l'humain.⁵

Une étude en double insu a été menée chez 20 volontaires sains et 20 patients présentant une hypertension oculaire et traités par une instillation de latanoprost à 60 µg/mL dans un œil et de placebo dans l'autre, à raison de deux administrations par jour pendant cinq jours. Les effets du médicament étaient évalués par comparaison des paramètres des deux yeux. Le latanoprost n'a eu aucun effet significatif sur le flux de l'humeur aqueuse. La circulation de l'humeur aqueuse était déterminée au cinquième jour du traitement, en comparant les deux yeux; elle passait de 0,33 à 0,41 µL/min/mmHg dans les yeux normaux et de 0,20 à 0,26 µL/min/mmHg dans les yeux atteints d'hypertension oculaire. Ces augmentations étaient statistiquement significatives, mais insuffisantes pour expliquer la réduction de la PIO. La tonométrie clinique ne peut permettre de distinguer le débit trabéculaire du débit uvéoscléral, et l'augmentation observée de la circulation de l'humeur aqueuse peut être expliquée, au moins en partie, par l'accroissement de la circulation par voie uvéosclérale.

Une étude a porté sur l'effet du latanoprost sur la PIO nocturne. Les patients étaient hospitalisés et la PIO nocturne a été mesurée plusieurs fois, à divers moments, au cours de différentes nuits. L'administration

uniquotidienne de latanoprost à 50 µg/mL, le matin, a permis de réduire la PIO nocturne de manière aussi importante que la PIO diurne, même si on peut considérer comme étant modérées une réduction de 2,3 mmHg (corrigée d'après les données de l'oeil controlatéral) par rapport à une PIO de base de 23,0 mmHg chez des patients traités également par le timolol et une réduction de 3,5 mmHg par rapport à une PIO de base de 22,0 mmHg chez des patients ne recevant aucun autre traitement visant à réduire la PIO..

Pharmacocinétique chez l'humain

La principale étude ayant fourni des données pharmacocinétiques de base a porté sur 4 hommes volontaires, âgés de 63 à 67 ans et qui ont reçu, par voie topique, 3 µg de latanoprost marqué en goutte oculaire ou 210 µg de latanoprost marqué par perfusion intraveineuse de 15 minutes. D'après cette étude, le devenir d'une dose oculaire peut être résumé comme suit : 77 à 88 % de la dose sont absorbés par voie systémique et 90 % se lient aux protéines plasmatiques dans les 3 minutes qui suivent. Une concentration plasmatique maximale de 64 pg/mL est atteinte dans les 40 minutes et le médicament et/ou ses métabolites sont rapidement éliminés avec une demi-vie de phase β de 1,84 heure dans le plasma. Une proportion de 88 % du produit est éliminée par les reins, essentiellement en 24 heures, et de 15 % dans les selles, avec un temps d'élimination plus prolongé, ce qui indique qu'il existe une certaine excrétion biliaire du médicament ou de ses métabolites (< 0,09 %, 144 à 168 heures après l'administration). Les chiffres correspondants pour la perfusion intraveineuse sont similaires. Cette étude fait appel au latanoprost radiomarqué et ne fournit pas de données sur le métabolisme du médicament. Par conséquent, il s'agit de chiffres maximaux relatifs au médicament actif, avant la correction tenant compte de la liaison aux protéines. L'étude a porté sur des sujets d'un groupe d'âge correspondant à celui des patients glaucomateux, mais seuls des hommes ont été recrutés. Dans une autre étude, on a trouvé des taux plasmatiques très bas 5 à 60 minutes après administration de la dose chez des patients traités par le latanoprost depuis au moins un an. Dix patients ont été examinés, dont 8 étaient traités pour les deux yeux, et deux, pour un oeil; tous recevaient le médicament à une concentration de 50 µg/mL, ce qui correspond à une dose de latanoprost d'environ 1,5 µg ou 3 µg si on considère que chaque goutte était totalement absorbée par l'oeil. Le groupe était composé de 5 hommes et de 5 femmes âgés de 64 à 81 ans. Au total, 49 échantillons de sang ont été prélevés, cinq chez chaque patient (le dernier échantillon d'un patient, prélevé à 60 minutes, a été perdu) pendant l'administration, puis à 5, 15, 30 et 60 minutes après l'administration. L'activité de l'acide de latanoprost (< 20 pg/mL) n'a pu être mesurée dans 30 des 49 échantillons. Ces 30 échantillons comportaient tous les 10 échantillons prélevés pendant l'administration du produit et les quatre autres échantillons de trois patients (2 patients recevant 3 µg et un recevant 1,5 µg). Dans 7 autres échantillons, l'activité détectée était inférieure à la limite de détection acceptée pour la technique, à savoir 30 pg/mL. Les valeurs observées les plus élevées étaient 5 min : 67 pg/mL, 15 min : 54 pg/mL, 30 min : 55 pg/mL et 60 min : 42 pg/mL. En conclusion, ces données sont similaires à celles retrouvées dans l'étude sur des sujets volontaires en bonne santé ayant reçu le latanoprost radiomarqué et visant à déterminer les concentrations plasmatiques maximales.

Les paramètres pharmacocinétiques du latanoprost contenu dans MONOPROST® et XALATAN™ ont été comparés dans un essai clinique de phase II contrôlé mené chez 30 patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire non préalablement traités. À chaque temps d'évaluation (0, 5, 10, 15 et 30 minutes après l'instillation), le nombre de patients ayant des valeurs inférieures à la limite de

quantification (LDQ : 40,0 pg/mL) était comparable entre les groupes, sauf 5 minutes après l'instillation, où 22 patients traités par XALATAN™ et 10 patients traités par MONOPROST® avaient des valeurs supérieures à la LDQ. La C_{max} était plus faible après l'instillation de MONOPROST® qu'après celle de XALATAN™ (52,7 pg/mL contre 74,3 pg/mL ; p = 0,02). Le T_{max} était de 10,7 minutes après l'instillation de MONOPROST® et de 7,3 minutes après l'instillation de XALATAN™. Ces données semblent indiquer que l'absorption de MONOPROST® est légèrement plus faible que celle de XALATAN™ ; cependant, cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente (voir tableau 3).

TOXICOLOGIE

Les études toxicologiques effectuées chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe indiquent que l'indice thérapeutique du latanoprost est relativement élevé en termes d'effets indésirables systémiques. Il est attendu que la dose clinique maximale soit de 1,5 µg/œil/jour.

Toxicité à dose unique

La toxicité d'une dose unique orale et intraveineuse (IV) a été étudiée chez la souris et le rat. Du fait de sa faible solubilité dans l'eau, la concentration maximale de latanoprost dans une solution saline était de 40 µg/mL et la dose maximale injectée était de 2 mg/kg (environ 50 000 fois la dose clinique). Aucune mortalité n'a été observée. Pour l'étude de toxicité à dose unique par voie orale, une solution huileuse de latanoprost a été utilisée afin d'obtenir une concentration plus élevée. La dose ingérée la plus élevée était de 50 mg/kg (environ 1 million de fois la dose clinique). Aucun signe de toxicité n'a été observé dans une étude de toxicité sur chiens administrés par voie IV, ni de mortalité aux doses de 170, 340 ou 680 µg/kg (environ 150 000 à 600 000 fois la dose clinique). Les signes cliniques observés étaient similaires à ceux décrits après l'administration de PGF_{2α}.

Toxicité à doses répétées

Instillation dans l'œil – L'effet de l'instillation quotidienne de la formulation topique de latanoprost a été évalué dans une étude de toxicité subaiguë chez le lapin (4 semaines) et dans des études de toxicité chronique chez le lapin (12 mois), le singe cynomolgus (12 mois) et le singe rhésus (24 mois).

Études chez le lapin - Trois études de tolérance oculaire d'une durée de 28 jours avec administration deux fois par jour ont été effectuées chez le lapin. L'administration de MONOPROST® a bien été tolérée. Dans une étude, MONOPROST® et XALATAN™ instillés dans les yeux de lapins pigmentés ont été comparés. Dans les deux autres études, la comparaison était effectuée entre MONOPROST®, le véhicule, un échantillon de MONOPROST® dégradé et XALATAN™ chez des lapins albinos. Aucun signe oculaire significatif ou signe clinique n'a été observé.

Études chez le singe - Deux études de 12 mois avec administration par voie oculaire ont été menées chez le singe cynomolgus. Dans la première étude, des singes cynomolgus sauvages ont été répartis en quatre

groupes recevant 0, 20, 50 et 100 µg/kg en deux instillations. Les animaux traités recevaient la solution de latanoprost dans l'œil droit et le véhicule correspondant dans l'œil gauche. Pendant l'étude, certains animaux ont développé une hyperpigmentation de l'iris et un élargissement de la fente palpébrale. Ces modifications ont commencé à apparaître chez certains animaux après 2 à 3 mois de traitement. À la fin de la période de traitement, deux mâles et une femelle traités sont restés sans traitement pendant une durée de 183 jours (26 semaines) ; chez une femelle, le traitement a été arrêté au jour 156 de l'étude afin d'évaluer la régression des modifications oculaires (pigmentation de l'iris et effets sur les paupières) jusqu'à la fin de la période de traitement des autres animaux (semaine 53). À aucune dose il n'a été observé de signes de toxicité liés au traitement. Les seules anomalies liées au traitement étaient des modifications réversibles de l'aspect de la fente palpébrale et une augmentation non réversible de la pigmentation de l'iris. Ces modifications ont été imputées à l'action pharmacologique du latanoprost et il n'y avait pas de relation évidente de la fréquence ou de l'intensité avec la dose.

Il n'a pas été observé de modifications pathologiques dans les tissus intra ou extraoculaires à l'examen microscopique. Le stroma irien présentait une pigmentation plus intense des mélanocytes, mais conservait une morphologie normale. Ces observations ont ensuite été confirmées dans des études morphologiques approfondies des yeux traités et témoins chez le singe cynomolgus.

Dans une étude de 52 semaines chez le singe cynomolgus d'élevage, il a été utilisé des doses plus faibles que dans l'étude susmentionnée, car les essais cliniques avaient indiqué que la dose maximale chez l'humain serait de 1 à 2 µg/œil/jour. Le protocole expérimental était le même que celui de l'étude susmentionnée. Deux groupes de cinq animaux de chaque sexe ont reçu 2 µg/jour et 6 µg/jour en deux instillations quotidiennes. Six animaux servaient de témoins et ne recevaient que le véhicule. De façon similaire aux résultats précédents, il n'a été observé à aucune dose de signes de toxicité liés au traitement. Les seules anomalies liées au traitement étaient les mêmes modifications oculaires locales dans l'œil traité que celles décrites ci-dessus. Elles consistaient en une modification de l'aspect de la fente palpébrale (un mâle à la dose de 6 µg/œil/jour) et en une augmentation de la pigmentation de l'iris chez la majorité des animaux. Avec les doses plus faibles de latanoprost, ces modifications sont apparues plus tard, en général entre le 6^e et le 12^e mois de traitement.

Une autre étude de toxicité chronique a été menée chez des singes rhésus d'élevage afin d'évaluer la toxicité du latanoprost après deux instillations quotidiennes pendant 104 semaines consécutives, avec sacrifice d'une partie de la population après 52 semaines de traitement. Afin d'évaluer la régression des éventuels signes de toxicité, certains animaux traités pendant 52 semaines sont restés sans traitement pendant une période de deux ans. Les animaux étaient répartis en quatre groupes recevant des instillations de 0, 1, 3 ou 10 µg deux fois par jour (soit 0, 2, 6 ou 20 µg/jour). À aucune dose il n'a été observé de signes de toxicité liés au traitement. Les seules anomalies liées au traitement étaient des modifications oculaires locales dans l'œil traité, ce qui confirme les observations chez le singe cynomolgus : un élargissement réversible, dose dépendant, de la fente palpébrale (6 et 20 µg/jour) et une augmentation de la pigmentation de l'iris, observé dans tous les groupes mais seulement chez certains animaux de chaque groupe, sans relation de la fréquence et de l'intensité avec la dose, mais avec une tendance dépendante de la dose en ce qui concerne le délai d'apparition. Pendant la deuxième année de traitement, il n'a été observé des nouveaux cas d'hyperpigmentation que dans le groupe de dose élevée. L'examen microscopique a révélé une légère augmentation de la fréquence et de l'intensité de cette observation chez

les animaux recevant 6 µg/jour et 20 µg/jour. Le stroma irien présentait une pigmentation plus intense des cellules pigmentaires, mais conservait une morphologie normale. Il n'a pas été constaté de signes d'augmentation du nombre de cellules pigmentaires du stroma irien. Ces changements ont été imputés à l'action pharmacologique du latanoprost, car il n'a pas été observé de modifications pathologiques dans les tissus intra ou extraoculaires.

Pigmentation de l'iris - Différentes études ont été effectuées afin d'explorer le mécanisme par lequel le latanoprost induit une pigmentation de l'iris. Il est particulièrement intéressant de noter que les prostaglandines naturelles telles que la PGF_{2α} et la PGE₂ provoquent également une augmentation de la pigmentation de l'iris. Il s'agit d'un effet de classe des prostaglandines. Il a été démontré que les mélanocytes de l'iris humain expriment les récepteurs FP sur leur membrane, et puisque le latanoprost est un agoniste des récepteurs FP très sélectif, cela implique que l'effet est dû aux récepteurs FP dans les mélanocytes. Le latanoprost ne se lie que très faiblement à la mélanine.

L'analyse morphométrique des iris dans les études de toxicité chronique chez le singe a montré qu'il n'y avait pas d'augmentation du nombre de mélanocytes iriens dans les yeux traités par rapport aux yeux témoins. De même, l'augmentation de la pigmentation de l'iris induite par le latanoprost chez le lapin après une sympathectomie n'a pas été associée à une augmentation du nombre de mélanocytes du stroma ou d'autres cellules dans l'iris. Des études *in vitro* ont montré que l'acide de latanoprost n'avait eu aucun effet prolifératif sur des mélanocytes humains et des mélanocytes épidermiques en culture. De plus, il n'a pas été observé de fixation de la 5-bromodésoxyuridine (5-BrU) ou de la thymidine tritiée dans les mélanocytes incubés avec l'acide de latanoprost, ce qui indique nettement qu'il n'y a pas eu de synthèse de l'ADN induite par l'exposition au latanoprost. Également, le latanoprost n'a pas eu d'effet prolifératif sur des cultures de lignées de cellules de mélanomes uvéales et cutanées chez l'humain, ce qui signifie qu'il n'augmente pas la prolifération des cellules mélanomateuses. Les résultats de ces études *in vivo* et *in vitro* sur des mélanocytes de singe et humains montrent clairement que le latanoprost n'a pas d'effet prolifératif sur les mélanocytes oculaires.

L'effet du latanoprost sur la mélanogenèse a été exploré dans plusieurs études. Il a été observé une augmentation significative de la teneur en eumélanine (mélanine brune physiologique) du stroma irien lors du traitement par le latanoprost chez le singe cynomolgus, tandis que le traitement n'avait pas d'effet sur la phéomélanine naturellement prédominante (mélanine jaunâtre contenant de la cystéine). Puisque la phéomélanine ne peut pas être transformée en eumélanine, la seule hypothèse est la synthèse nouvelle d'eumélanine.

Une analyse morphométrique des mélanocytes iriens de singes rhésus traités par le latanoprost pendant deux ans a montré une augmentation du nombre de mélanosomes et un agrandissement de la zone couverte par les mélanosomes cytoplasmiques dans l'œil traité par rapport à l'œil controlatéral témoin.

Le latanoprost augmente la transcription de la tyrosinase, l'étape limitante de la biosynthèse de la mélanine, dans les mélanocytes iriens *in vivo* chez le singe ainsi que dans les cultures de mélanocytes humains d'iris de couleur mixte (noisette) et bruns. Ces résultats semblent également indiquer que la transcription basale de la tyrosinase peut être importante si le traitement par le latanoprost entraîne une augmentation de l'expression de la tyrosinase et que le latanoprost contribue probablement à la modification de la pigmentation de l'iris observées lors du traitement par le latanoprost. Cela peut

expliquer pourquoi chez les sujets ayant les yeux bleus, l'augmentation de la pigmentation n'est observée que rarement ou est très lente.

Le latanoprost n'a pas d'effet de mélanogenèse sur les mélanocytes de l'épithélium pigmentaire irien et rétinien chez le singe.

Les données disponibles montrent que le latanoprost induit la mélanogenèse en augmentant la teneur en mélanine des mélanocytes iriens, sans qu'il soit observé de modifications prolifératives pendant la pigmentation. La diminution du catabolisme de la mélanine dans les mélanocytes iriens est considérée comme un mécanisme improbable à l'origine de l'augmentation de la pigmentation irienne induite par le latanoprost, puisque le catabolisme de la mélanine dans les mélanocytes iriens semble être minimal, voire inexistant.

Les examens au microscope optique et électronique d'échantillons humains d'iridectomie et de trabéculéctomie ont montré que les changements de la pigmentation induits par le latanoprost ne sont pas associés à des modifications prolifératives, inflammatoires ou dégénératives dans les iris traités par le latanoprost ou à une hyperpigmentation du trabéculum.

Administrations répétées par voie orale - Des études d'administration orale subchronique ont été menées chez la souris et le rat avec le latanoprost dissout dans une solution saline et dans l'huile (huile neutre TG/10). Du fait de sa faible solubilité, la dose maximale de latanoprost dans la solution saline était de 200 µg/kg/jour (environ 5 000 fois la dose clinique) et la dose maximale dans la solution huileuse était de 10 mg/kg/jour (environ 250 000 fois la dose clinique). La durée des études chez la souris et le rat était respectivement de 28 jours et 13 semaines. Il n'a pas été observé d'effets toxiques.

Administrations répétées par voie intraveineuse - Les études d'une durée de 4 et 13 semaines ont été menées chez le rat et le chien. Dans l'étude de 4 semaines chez le rat, le latanoprost était administré aux doses de 1, 10, 100 et 340 µg/kg/jour. Dans l'étude de 13 semaines chez le rat, le latanoprost était administré aux doses de 5, 35 et 250 µg/kg/jour par voie intraveineuse. Une mortalité a été observée chez les animaux recevant 250 µg/kg/jour (environ 5 000 fois la dose clinique), due à des effets cardiovasculaires aigus.

Dans l'étude de recherche de dose de 4 semaines chez le chien, des doses de 1, 10, 100 et 340 µg/kg/jour de latanoprost ont été testées. Les doses de 100 et 340 µg/kg/jour ont provoqué des vomissements, une hypersalivation et un myosis. Les doses sélectionnées pour l'étude de 13 semaines étaient de 1, 10 et 100 µg/kg/jour. Il a été observé une hypersalivation et un myosis aux doses de 10 et 100 µg/kg/jour et des vomissements à la dose de 100 µg/kg/jour. Il n'a pas été constaté de modifications pathologiques.

Reproduction et tératogenèse

Dans le but d'examiner les effets indésirables possibles sur la reproduction, le latanoprost a été administré par voie intraveineuse à des rats mâles et femelles avant et pendant la gestation afin d'étudier l'effet ses effets sur la fertilité, la tératogenèse et le développement péri- et postnatal. Toutes les études ont été effectuées avec des injections intraveineuses de latanoprost car il était considéré que cette voie d'administration entraîne l'exposition systémique la plus élevée. La durée d'administration de latanoprost était choisie afin de couvrir les périodes pendant lesquelles il est connu que les performances de

reproduction/la fertilité, l'embryogenèse et le développement péri/postnatal sont sensibles aux effets des médicaments chez cette espèce. Les doses étaient sélectionnées sur la base des études de recherche de dose chez le rat et le lapin et des résultats des premières études de toxicité systémique chez le rat.

La fertilité et les performances de reproduction générales n'ont pas été affectées chez les rats mâles ou femelles. Dans l'étude de recherche de dose pour la toxicité péri- et postnatale, la mortalité des petits était plus élevée dans les groupes recevant des doses ≥ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ de latanoprost ; cet effet était particulièrement notable dans le groupe recevant 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ de latanoprost. La dose la plus forte sélectionnée était de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dans la principale étude sur le développement péri- et postnatal chez le rat. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence d'effets liés au traitement sur le développement péri- et postnatal aux doses de latanoprost sélectionnées (1 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$).

Dans l'étude d'embryotoxicité chez le rat, il n'a pas été mis en évidence d'effet embryotoxique du latanoprost aux doses sélectionnées (5, 50 et 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$). Cependant, le latanoprost a induit une létalité embryonnaire chez le lapin aux doses supérieures à 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$. La dose de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ a entraîné une augmentation du taux de résorptions fœtales et a été sélectionnée comme la dose forte pour l'étude principale. Cette dose a induit une toxicité embryonnaire et fœtale significative, caractérisée par une augmentation de l'incidence de résorptions tardives et d'avortements spontanés et par une diminution du poids des fœtus. Il n'a pas été observé de toxicité embryonnaire et fœtale régulière pour les doses faibles (0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$) et intermédiaires (1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$). Les effets sur le développement fœtal sont probablement dus à une action lutéolytique prononcée chez la lapine, qui a été décrite comme une propriété pharmacologique de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ et de ses analogues.

Le transfert placentaire et l'excrétion du latanoprost dans le lait ont été étudiés chez le rat. Les concentrations de radioactivité du latanoprost et du PhXA85 (acide de latanoprost) ont été mesurées dans le plasma et le lait. La concentration de radioactivité a été déterminée dans les tissus après une administration intraveineuse unique de latanoprost marqué au tritium à la dose de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ chez des rates gestantes ou allaitantes. Au 12^e jour de gestation, la concentration de latanoprost radioactif chez les fœtus était de 0,00006 % de la dose à 1 heure. La valeur de la radioactivité à 24 heures chez les fœtus était inférieure à la limite de détection. Au 18^e jour de gestation, la concentration de latanoprost radioactif chez les fœtus était de 0,018 % (à 1 heure) et de 0,005 % (à 4 heures). Il n'a pas non plus été détecté de radioactivité à 24 heures. Dans le lait, la concentration de latanoprost radioactif diminuait plus lentement que dans le plasma. Sur la radioactivité persistant dans le lait à 2 heures et 8 heures, seulement 5,5 % et 15 % respectivement étaient dus à l'acide de latanoprost. Les métabolites plus polaires représentaient le reste de la radioactivité dans le lait.

Mutagénicité

Des études de mutagénicité du latanoprost ont été réalisées selon des méthodes *in vitro* et *in vivo*.

Le potentiel mutagène *in vitro* a été testé sur des bactéries (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*) et sur des cellules de lymphome de souris. Il n'a pas été observé d'effet mutagène dans ces systèmes. Les essais d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains ont montré une augmentation du nombre de cellules aberrantes aux concentrations de 130 et 160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en l'absence de S9. Les résultats du traitement des cultures avec le latanoprost en présence de S9 ont été négatifs. À la concentration de

100 µg/mL, il a été observé une fréquence normale de cellules contenant des aberrations. Les effets cytotoxiques du latanoprost étaient clairement reflétés par le rendement faible des cultures cellulaires traitées à la concentration de 160 µg/mL en l'absence de S9.

Le test des micronoyaux *in vivo* chez la souris n'a pas mis en évidence de signes d'aberrations chromosomiques. Comme les aberrations dans les cellules de lymphome de souris surviennent principalement en l'absence de S9, le test des micronoyaux réalisé constitue une évaluation *in vivo* appropriée.

Un essai de synthèse d'ADN non programmée de l'ADN (UDS) a été effectué *in vitro* et *in vivo* pour évaluer de façon plus approfondie un potentiel effet génotoxique. Cette étude n'a pas montré de potentiel mutagène du latanoprost. L'essai étant une méthode validée, il peut être conclu que le latanoprost ne présente pas de potentiel mutagène.

Carcinogénicité

Pour l'évaluation du potentiel cancérigène, le latanoprost dissout dans une solution saline a été administré par gavage chez la souris et le rat. La durée prévue de l'étude chez la souris était de 80 semaines. En raison du taux de survie favorable des animaux, la durée de l'étude a été prolongée jusqu'à ce que le taux de survie atteigne soit d'environ 50 % pour chaque sexe. Les mâles ont été autopsiés à la semaine 88 et les femelles à la semaine 92. Les doses (2, 20 et 200 µg/kg/jour) étaient sélectionnées sur la base de la dose clinique et des études de toxicologie et pharmacocinétiques antérieures. La dose la plus élevée représentait environ 5 000 fois la dose clinique après correction en fonction du poids et elle est proche de la limite de solubilité du latanoprost dans l'eau. Dans une étude toxicocinétique chez la même souche de souris, le latanoprost a été administré par gavage à la dose de 200 µg/kg une fois par jour. La concentration plasmatique maximale moyenne de l'acide de latanoprost 5 minutes après la dernière dose était environ 50 fois supérieure à la concentration plasmatique maximale chez l'humain après administration d'une dose clinique dans les deux yeux.

Il n'a pas été observé de symptômes cliniques imputés au traitement ni de signes semblant indiquer un effet du traitement sur l'incidence de masse palpables. Le traitement par le latanoprost n'a pas eu d'effet sur la survie. Dans tous les groupes, l'incidence et les causes de morbidité-mortalité concordaient avec le profil attendu chez cette souche de souris. Pendant toute l'étude, le poids des femelles traitées à la dose élevée a eu tendance à être un peu plus faible que celui des animaux témoins. Il n'a pas été observé de signes indiquant un effet du latanoprost sur la numération érythrocytaire ou leucocytaire. Le spectre des constatations de l'autopsie était généralement comparable chez les animaux traités et les témoins. Il n'a pas été observé de signes non néoplasiques d'une nature ou d'une incidence inhabituelle imputables au latanoprost. Il n'a pas été constaté de types inhabituels de tumeurs ni d'augmentation de l'incidence de tumeurs imputables au latanoprost. Ces données permettent de penser que le latanoprost n'a pas de potentiel cancérigène chez la souris.

L'étude de cancérogenèse chez le rat a été menée selon la même méthodologie que chez la souris, mais sa durée était plus longue. Les doses étaient basées sur la dose clinique et les études de toxicologie et pharmacocinétiques antérieures. La dose la plus élevée de 200 µg/kg/jour représentait environ 5 000 fois la dose clinique et elle est proche de la limite de solubilité du latanoprost dans l'eau. Dans une étude

toxicocinétique chez la même souche de rat, le latanoprost a été administré par gavage à la dose de 200 µg/kg une fois par jour. La concentration plasmatique maximale moyenne de l'acide de latanoprost était 13 à 17 fois environ supérieure à la concentration plasmatique maximale chez l'humain après administration d'une dose clinique dans les deux yeux.

Il n'a pas été observé de symptômes cliniques imputés au traitement ni de signes semblant indiquer un effet du traitement sur l'incidence de masse palpables. Il n'a pas été mis en évidence que le traitement par le latanoprost a un effet délétère sur la survie. Dans tous les groupes, l'incidence et les causes de morbidité-mortalité concordaient avec le profil attendu chez cette souche de rat. Le latanoprost n'a pas eu d'effet sur le poids corporel et la consommation alimentaire. Il n'a pas été observé de signes indiquant un effet du latanoprost sur la numération érythrocytaire ou leucocytaire. Le spectre des constatations de l'autopsie était généralement comparable chez les animaux traités par le latanoprost et les témoins. Il n'a pas été constaté d'anomalies non néoplasiques inhabituelles ni d'augmentation de l'incidence de tumeurs imputables au latanoprost. Ces données semblent indiquer que l'administration orale de latanoprost chez le rat pendant la majeure partie de sa vie à des doses allant jusqu'à 200 µg/kg/jour a été bien toléré et n'a pas induit de signes de toxicité. Il n'a pas été constaté de types inhabituels de tumeurs imputables au latanoprost. Ces données permettent de penser que le latanoprost n'a pas de potentiel cancérigène chez le rat.

Toxicité spécifique

Trois études de tolérance oculaire à doses répétées ont été effectuées chez le lapin. MONOPROST[®], le véhicule, la solution de MONOPROST[®] dégradée et XALATAN[™] ont tous été bien tolérés.

Les études de sensibilisation et de potentiel anaphylactique chez le cochon d'Inde ont montré que le latanoprost n'a pas de propriétés sensibilisantes.

RÉFÉRENCES

1. Product Monograph. Xalatan* (latanoprost 0.005% ophthalmic solution). Pfizer Canada Inc. Date of revision: July 21st, 2014 (Control No.: 173373).
2. Anwar Z, Wellik SR, Galor A. Glaucoma therapy and ocular surface disease: current literature and recommendations. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 Mar;24(2):136-43.
3. Brignole-Baudouin F, Desbenoit N, Hamm G, Liang H, Both JP, Brunelle A, Fournier I, Guerineau V, Legouffe R, Stauber J, Touboul D, Wisztorski M, Salzet M, Laprevote O, Baudouin C. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS One*. 2012;7(11):e50180.
4. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Jul;29(4):312-34.
5. Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol* 2008;53(Suppl1):S107-20.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

IMPORTANT, VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT
DIN 02456230

Pr MONOPROST®
Solution ophtalmique de latanoprost
50 µg/mL

(stérile, sans conservateur, en récipient unidose)
Ce dépliant est la partie III d'une "Monographie de produit" en trois parties publiée lorsque MONOPROST a reçu une autorisation de vente au Canada et est destiné particulièrement aux consommateurs. Il n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MONOPROST. Pour toute question au sujet de ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

MONOPROST est utilisé pour réduire la pression intra-oculaire élevée (haute pression dans l'œil) chez les patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ces affections peuvent conduire à des troubles de la vue.

Les effets de ce médicament

MONOPROST est une solution sans conservateur qui ne doit être utilisée que dans les yeux. L'ingrédient actif contenu dans MONOPROST appartient à un groupe de médicaments appelés prostaglandines. Il diminue la pression intra-oculaire en augmentant l'écoulement naturel du liquide présent dans l'œil.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas MONOPROST :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au latanoprost ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ce médicament (voir Ingrédients non médicinaux).

L'ingrédient médicinal

Latanoprost.

Les ingrédients non médicinaux importants

Hydroxystéarate de macroglycérol 40, sorbitol, carbomère 974P, macrogol 4000, édétate disodique, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

La présentation

MONOPROST est disponible en récipients unidose emballés dans un sachet de 5 unités. Une boîte contient 30 (6 x 5) ou 90 (18 x 5) récipients unidose.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser MONOPROST si vous pensez que l'un des cas

suivants vous concerne :

- si une chirurgie oculaire est programmée ou si vous avez des antécédents de chirurgie oculaire (y compris de chirurgie de la cataracte) ;
- si vous souffrez de problèmes oculaires (tels que douleur, irritation ou inflammation oculaire, vision floue) ;
- si vous avez des problèmes de foie ou de reins ;
- si vous savez que vous présentez une sécheresse oculaire ;
- si vous souffrez d'asthme sévère ou si votre asthme n'est pas bien contrôlé ou si vous présentez une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ;
- si vous souffrez de problèmes oculaires tels que douleur, irritation ou inflammation oculaire (par exemple uvéite, iritis) ou vision floue ;
- si vous portez des lentilles de contact. Vous pouvez quand même utiliser MONOPROST, mais suivez les instructions concernant les lentilles de contact qui figurent dans la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT ;
- si vous présentez actuellement ou avez présenté une infection oculaire virale causée par le virus Herpes simplex (HSV).

Enfants : MONOPROST n'a pas été étudié chez les enfants (âgés de moins de 18 ans) et son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants.

Grossesse et allaitement : Demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser MONOPROST si :

- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse ;
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Lorsque vous utilisez MONOPROST, votre vision peut être trouble pendant quelques instants. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce qu'elle redevienne claire.

Information importante concernant certains ingrédients : MONOPROST contient de l'hydroxystéarate de macroglycérol (dérivé de l'huile de ricin) qui peut provoquer des réactions cutanées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

MONOPROST peut interagir avec d'autres médicaments. Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Le mélange d'autres collyres contenant du thiomersal avec MONOPROST peut provoquer une précipitation (apparition de dépôts solides) des collyres. En cas d'utilisation de ces médicaments ou d'autres collyres, respectez un intervalle d'au moins 5 minutes entre l'utilisation de chaque médicament.

Si vous utilisez d'autres médicaments contenant des prostaglandines, informez votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

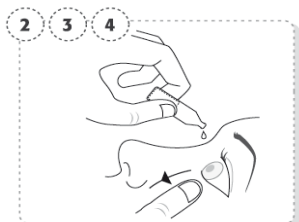
- Veillez à toujours utiliser MONOPROST en suivant exactement les indications de votre médecin, jusqu'à ce qu'il vous dise d'arrêter le traitement. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.
- La dose habituelle chez les adultes (y compris les personnes âgées) est d'une goutte dans l'œil ou les yeux à traiter une fois par jour, le soir de préférence.
- N'utilisez pas MONOPROST plus d'une fois par jour car l'efficacité du traitement peut être diminuée en cas d'administration plus fréquente.

Porteurs de lentilles de contact : Si vous portez des lentilles de contact, retirez-les avant d'utiliser MONOPROST. Après l'utilisation de MONOPROST, vous devez attendre 15 minutes avant de les remettre.

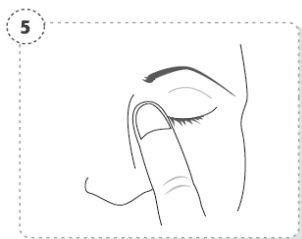
Mode d'emploi : Le collyre est présenté en récipients unidose. La solution contenue dans un récipient unidose de MONOPROST doit être utilisée immédiatement après ouverture pour administration dans l'œil/les yeux à traiter. Puisque la stérilité ne peut pas être préservée après l'ouverture d'un récipient unidose, un nouveau récipient doit être ouvert avant chaque utilisation et jeté immédiatement après administration.

Lavez-vous les mains puis installez-vous confortablement en position assise ou debout avant de suivre ces instructions pour utiliser le collyre :

1. Ouvrez le récipient en tenant le corps du récipient avec les doigts d'une main. Avec les doigts de l'autre main, tenez l'extrémité du récipient. Tournez l'extrémité du récipient pour la détacher.
2. À l'aide d'un doigt, tirez doucement sur la paupière inférieure de l'œil à traiter.



3. Placez l'embout du récipient unidose près de l'œil, mais sans toucher l'œil. Évitez tout contact entre l'embout du récipient et l'œil et la paupière.
4. Pressez doucement le récipient unidose de façon à ce qu'une goutte entre dans votre œil, puis relâchez la paupière inférieure.
5. Appuyez avec un doigt sur le coin de l'œil traité près du nez pendant une minute tout en gardant l'œil fermé.



6. Répéter l'administration dans l'autre œil si votre médecin vous l'a prescrit.

7. Éliminez le récipient unidose après utilisation. Ne le conservez pas pour le réutiliser.

Si vous avez avalé MONOPROST accidentellement, contactez votre médecin ou pharmacien dès que possible.

Utilisation de MONOPROST avec d'autres collyres : Attendez au moins 5 minutes entre l'administration de MONOPROST et d'un autre collyre.

Si vous arrêtez d'utiliser MONOPROST : Adressez-vous à votre médecin si vous souhaitez arrêter d'utiliser MONOPROST.

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

Surdosage :

Si vous avez mis trop de gouttes dans votre œil, vous pourrez ressentir une légère irritation dans l'œil, accompagnée d'une rougeur de l'œil et de larmoiements ; cet effet devrait disparaître, mais en cas d'inquiétude, demandez conseil à votre professionnel de santé.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié d'utiliser MONOPROST, attendez le moment habituel pour administrer la prochaine dose. N'utilisez pas plus d'une dose. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets secondaires, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

MONOPROST peut provoquer :

- Une modification progressive de la couleur de votre œil en augmentant la quantité de pigment brun dans la partie colorée de l'œil appelée l'iris.
 - Vous serez plus susceptible de remarquer cette modification si vos yeux sont de plusieurs couleurs (bleu-marron, gris-marron, jaune-marron ou vert-marron) que s'ils sont d'une seule couleur (yeux bleus, gris, verts ou marrons).
 - Les modifications de la couleur de l'œil peuvent n'être visibles qu'après plusieurs mois ou années.
 - La modification de couleur peut être permanente et être plus visible si MONOPROST n'est utilisé que dans un seul œil.
 - Il n'est pas connu que ce changement de couleur soit associé à des symptômes de modifications pathologiques.
 - La modification de la couleur de l'œil ne se poursuit pas après l'arrêt du traitement par MONOPROST.
- Rougeur de l'œil.

- Irritation oculaire (sensation de brûlure, de grains de sable, démangeaisons, picotements ou sensation de corps étranger dans l'œil).
- Modification progressive des cils de l'œil traité et du duvet autour de l'œil. Ces modifications consistent en une coloration plus foncée, un allongement et un épaississement des cils et une augmentation du nombre de cils.

Effets secondaires oculaires courants :

- Sensation de brûlure, picotements, rougeur de l'œil, douleur oculaire, sécheresse oculaire, douleur/démangeaisons lors de l'administration, larmoiement.
- Sensation de corps étranger dans l'œil, vision floue, sensibilité à la lumière.
- Coloration ou érosion de la surface de la cornée.

Effets secondaires oculaires peu courants :

- Vision double, écoulement oculaire, conjonctivite, inflammation de la paupière.
- Iritis ou uvéite (inflammation de l'intérieur de l'œil).
- Inflammation de la cornée.

Effets secondaires généraux courants :

- douleurs musculaires et articulaires, bronchite, sinusite, éruption cutanée.

Si vous ressentez un quelconque effet secondaire, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Cela s'applique aussi à tout effet secondaire non mentionné dans ce dépliant.

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas de tout effet inattendu pendant le traitement par MONOPROST, contactez votre médecin ou pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.healthcanada.gc.ca/medeffect.
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : **Programme Canada Vigilance**
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect™ Canada à

www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

Remarque : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver MONOPROST à une température comprise entre 15 °C et 25 °C à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, le sachet et le récipient unidose.

Après ouverture du sachet de 5 récipients unidose, utiliser les récipients dans les 7 jours.

Après première ouverture du récipient unidose, utiliser immédiatement et jeter le récipient unidose après utilisation.

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

Gardez tous les médicaments en lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR DES RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Ce document et la monographie de produit complète, préparée pour les professionnels de santé, peuvent être obtenus en contactant le promoteur, Laboratoires THÉA, 12 rue Louis Blériot 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2 – FRANCE. +33(0)473981436

Importé par :
Labtician Ophthalmics Inc.
2140 Winston Park Drive, Unit 6
Oakville, ON L6H 5V5

Le présent dépliant a été rédigé par les Laboratoires Théa.

Dernière révision : 19 octobre 2017