

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-LATANOPROST

(Solution ophtalmique de latanoprost)

50 mcg/mL

Stérile

Analogue de la prostaglandine F_{2α}

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
09 octobre 2014

Numéro de contrôle : 178375

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	3
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	9
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	10
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
 PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
ESSAIS CLINIQUES.....	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	15
TOXICOLOGIE	18
RÉFÉRENCES	26
 PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 30



APO-LATANOPROST

(Solution ophtalmique de latanoprost)

50 mcg/mL

Stérile

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRE SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme/teneur	Ingrédients non médicinaux
ophtalmique	ophtalmique de latanoprost, 50 mcg/mL	Chlorure de benzalkonium <i>Pour la liste complète, voir Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-LATANOPROST (latanoprost) est indiqué pour abaisser la tension oculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. APO-LATANOPROST peut également être employé pour abaisser la pression intra-oculaire chez les patients atteints de glaucome à angle fermé chronique, après iridotomie périphérique ou iridoplastie au laser.

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS ET RÉACTIONS INDÉSIRABLES pour de plus amples informations.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au chlorure de benzalkonium ou à tout autre ingrédient du produit.

Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On a signalé que le latanoprost pouvait modifier les tissus pigmentés. Les changements les plus fréquents étaient l'intensification de la pigmentation de l'iris, du tissu périorbitaire (paupière) et des

cils ainsi qu'une croissance des cils. La pigmentation augmenterait au fur et à mesure de l'administration du latanoprost. Après arrêt du latanoprost, la pigmentation accrue de l'iris est généralement permanente tandis que la pigmentation accrue du tissu périorbitaire et des cils s'est avérée réversible chez certains patients. Les patients sous latanoprost doivent être avertis de la possibilité d'intensification de la pigmentation. **Les effets de l'intensification de la pigmentation au-delà de 5 ans ne sont pas connus.** Les patients chez qui on prévoit de traiter un seul œil doivent être avertis de la possibilité d'intensification de la pigmentation de l'œil traité et, par conséquent, d'une hétérochromie entre les deux yeux.

Le latanoprost peut intensifier progressivement la pigmentation de l'iris. Cet effet a été observé surtout en présence de pigmentation mixte de l'iris (bleu et brun, gris et brun, vert et brun ou jaune et brun). Le changement de couleur est dû à une concentration accrue de mélanine dans les mélanocytes du stroma de l'iris plutôt qu'à une augmentation du nombre des mélanocytes. Le changement peut ne devenir détectable qu'après des mois ou des années. En général, le pigment brun entourant la pupille s'étend de manière concentrique vers le bord externe de l'iris, de sorte que l'ensemble ou des parties de l'iris paraissent brunâtres. Les naevi et les éphélides de l'iris ne semblent pas affectés par le traitement. On peut poursuivre le traitement par latanoprost même en cas de pigmentation accrue, mais les patients doivent être examinés régulièrement.

Lors des essais cliniques, l'intensification de la pigmentation brune de l'iris ne progressait pas après arrêt du traitement, mais le changement de couleur peut être définitif.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Le latanoprost n'a pas été étudié en présence d'insuffisance hépatique; il faut donc user de prudence en pareil contexte.

Ophtalmologie

Des cas d'œdème maculaire (dont l'œdème maculaire kystoïde) ont été signalés sous latanoprost. Cet œdème survient surtout chez des patients aphaques ou pseudophaques avec déchirure de la capsule postérieure du cristallin, de même que chez des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. Il faut donc user de prudence avec APO-LATANOPROST chez les patients dont la capsule postérieure est abîmée ou qui présentent des facteurs de risque d'œdème maculaire.

On ne dispose d'aucune donnée sur le latanoprost chez les patients atteints d'affections oculaires inflammatoires, ou de glaucome inflammatoire, néovasculaire ou congénital; on dispose de peu de données sur le latanoprost chez des patients aphaques ou atteints de glaucome pigmentaire.

Il faut faire user de prudence avec APO-LATANOPROST en présence d'antécédents d'inflammation intraoculaire (iritis/uvéite). On doit éviter APO-LATANOPROST en présence d'inflammation oculaire

interne active.

Il faut user de prudence avec APO-LATANOPROST en présence d'antécédents de kératite herpétique. On doit éviter APO-LATANOPROST en présence de kératite herpétique active ou d'antécédents de kératite herpétique récurrente associée aux analogues des prostaglandines.

Des cas de kératite bactérienne ont été associés à l'utilisation de contenants multidoses de produits ophtalmiques topiques. Ces contenants avaient été contaminés accidentellement par des patients qui, en général, présentaient une affection concomitante de la cornée ou une atteinte superficielle de l'épithélium cornéen (voir RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Ce produit contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation, qui peut être absorbé par les verres de contact souples. Les verres de contact doivent être retirés avant l'administration d'APO-LATANOPROST et peuvent être remis 15 minutes après l'instillation des gouttes oculaires.

Insuffisance rénale

Le latanoprost n'a pas été étudié en présence d'insuffisance rénale; il faut donc user de prudence en pareil contexte.

Appareil respiratoire

On ne dispose pas de données sur le latanoprost en présence d'asthme grave ou non maîtrisé. En l'attente de données adéquates, il faut donc user de prudence en pareil contexte (données sur l'asthme léger à modéré : voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, et Pharmacodynamie chez l'humain).

Fonction sexuelle et reproduction

Fertilité : Dans les études menées sur les animaux, le latanoprost n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles.

Peau

Il a été observé que l'épiderme palpébral de certains patients traités par latanoprost prenait une coloration plus foncée; cet effet peut être réversible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Latanoprost peut entraîner une modification progressive des cils et du duvet sur la paupière de l'oeil traité; parmi ces changements, citons des cils plus longs et plus épais, une pigmentation des cils, un nombre accru de cils ou de duvet sur la paupière et des cils mal orientés. Les modifications des cils sont généralement réversibles dès l'arrêt du traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes : Des études de reproduction ont été effectuées chez le rat et le lapin. Chez le

lapin, 4 femelles gravides sur 16 ne portaient aucun fœtus viable sous latanoprost à 80 fois la dose maximale chez l'humain; la plus forte dose non mortelle pour l'embryon était de 15 fois la dose maximale chez l'humain (voir TOXICOLOGIE). APO-LATANOPROST ne doit être utilisé durant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : La substance active d'APO-LATANOPROST et de ses métabolites peut passer dans le lait maternel; par conséquent, APO-LATANOPROST doit être utilisé avec prudence durant l'allaitement (voir TOXICOLOGIE).

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du latanoprost chez l'enfant n'ont pas été établies.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables survenues 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 manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les réactions indésirables oculaires et les signes et symptômes oculaires signalés chez 5 à 15 % des patients traités par latanoprost, dans 3 essais cliniques multicentriques à double insu de 6 mois, contrôlés par substance active, comprenaient : vision brouillée, sensation de brûlure et de picotements, hyperémie conjonctivale, sensation de corps étranger, démangeaisons, pigmentation accrue de l'iris et kératopathie épithéliale punctiforme.

On a signalé des cas d'hyperémie conjonctivale locale, mais moins de 1 % des patients sous latanoprost ont dû interrompre le traitement par suite d'intolérance à cette hyperémie.

En plus des réactions/signes et symptômes déjà mentionnés, on a signalé chez 1 à 4 % des patients : sécheresse de l'œil, larmoiement excessif, douleur oculaire, croûtes, œdème et érythème de la paupière, gêne/douleur à la paupière et photophobie.

Les réactions indésirables générales les plus fréquentes sous latanoprost étaient : infections des voies respiratoires supérieures, rhume et grippe, dont la fréquence était d'environ 4 %. On a signalé à fréquence de 1 à 2 % chacune : douleurs musculaires, articulaires, dorsales et thoraciques, angine de poitrine et éruptions cutanées/réactions allergiques cutanées.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

Les effets suivants ont été observés chez moins de 1 % des patients : conjonctivite, diplopie et écoulement oculaire.

Au cours des études cliniques, les effets suivants ont été rapportés à une fréquence extrêmement rare : embolie de l'artère rétinienne, décollement de la rétine et hémorragie dans le vitré à partir d'une rétinopathie diabétique.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Des cas d'œdème maculaire (dont l'œdème maculaire kystoïde) ont été signalés sous latanoprost. Cet œdème survient surtout chez des patients aphaques ou pseudophaques avec déchirure de la capsule postérieure du cristallin, de même que chez des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. Il faut donc user de prudence avec APO-LATANOPROST en pareil contexte. Après arrêt du latanoprost, l'acuité visuelle s'améliorait, parfois en ajoutant un traitement topique par corticoïdes ou anti-inflammatoires non stéroïdiens.

On a rapporté que le latanoprost produisait une augmentation de la pigmentation, de l'épaisseur et de la longueur des cils.

Des rapports spontanés ont fait état de rares cas d'iritis et d'uvéite ainsi que de très rares cas d'augmentation de la pigmentation des paupières.

Les réactions suivantes, choisies pour leur gravité, leur fréquence, leur lien possible avec le latanoprost ou un ensemble de ces facteurs, ont été signalées après la mise en marché du latanoprost, en pratique clinique et dans les publications médicales : changements des cils (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et de l'abondance des cils et du duvet; cils frisés et mal orientés irritant parfois les yeux); pigmentation accrue des paupières; modification du tissu périorbital et palpébral entraînant un creusement du sillon des paupières; inflammation oculaire interne (iritis/uvéite); œdème maculaire (dont l'œdème maculaire kystoïde); œdème et érosions de la cornée; réaction cutanée à la paupière; photophobie; nécrolyse épidermique toxique; infections et infestations : kératite herpétique. Ces réactions ont été signalées volontairement, à partir d'un échantillon de taille inconnue; il est donc impossible d'en évaluer la fréquence. De rares cas d'asthme, d'aggravation d'asthme, de crises d'asthme et de dyspnée ont été rapportés. On dispose de peu de données sur l'asthme, mais le latanoprost n'a pas perturbé la fonction pulmonaire chez un petit nombre d'asthmatiques modérés sous corticoïdes; il ne perturbait pas non plus la fonction pulmonaire, la réactivité des voies respiratoires ou la réactivité aux β_2 -agonistes chez un petit nombre d'asthmatiques ne prenant pas de corticoïdes.

Des cas de calcification de la cornée ont été signalés en de très rares occasions chez des patients ayant des lésions notables de la cornée qui ont utilisé des gouttes ophtalmiques contenant du phosphate.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les études *in vitro* ont montré qu'une précipitation survient lors du mélange de collyres contenant du thimérosal avec le latanoprost. En cas de coadministration, il faut espacer d'au moins 5 minutes l'application des deux collyres.

On a signalé des élévations paradoxales de la PIO après l'administration ophtalmique concomitante de deux analogues des prostaglandines. En conséquence, il est déconseillé d'employer simultanément deux agents ou plus de la classe des prostaglandines, des analogues des prostaglandines ou des dérivés de prostaglandines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On obtient l'effet optimal en administrant APO-LATANOPROST le soir.

Posologie recommandée et réglage posologique

La posologie recommandée chez l'adulte, y compris en gériatrie (plus de 60 ans), est d'une goutte dans l'œil atteint (ou les deux), une fois par jour.

APO-LATANOPROST ne doit pas être administré plus d'une fois par jour; en effet, l'administration plus fréquente réduit la baisse de pression intra-oculaire (PIO). Chez l'humain, la baisse de TO débute environ 3 ou 4 heures après l'administration, et l'effet maximal est atteint en 8 à 12 heures. La baisse de PIO dure au moins 24 heures.

Dose manquée

En cas d'oubli d'une dose, poursuivre le traitement en administrant la dose suivante le lendemain.

Administration

Les verres de contact doivent être retirés avant l'administration d'APO-LATANOPOST et peuvent être remis 15 minutes après l'instillation des gouttes oculaires (*voir* RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Utilisation avec d'autres médicaments

APO-LATANOPROST peut être associé à d'autres produits ophtalmiques topiques afin de réduire davantage la pression intra-oculaire. En cas d'association, il faut espacer d'au moins 5 minutes l'application des médicaments.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, et particulièrement d'ingestion accidentelle, il faut aviser le patient de contacter le centre antipoison le plus proche.

Les seuls effets secondaires oculaires associés à l'administration de fortes doses de latanoprost sont l'irritation oculaire et l'hyperémie conjonctivale ou épisclérale. La perfusion intraveineuse de latanoprost à 3 µg/kg ou moins à des volontaires sains, qui produisait une concentration plasmatique moyenne 200 fois plus élevée que celles observées en clinique, n'entraînait aucune réaction indésirable. Des doses intraveineuses de 5,5 à 10 µg/kg provoquaient douleurs abdominales, étourdissements, fatigue, bouffées de chaleur, nausées et transpiration excessive.

Chez le singe, le latanoprost en perfusion i.v. à 500 µg/kg ou moins n'entraînait aucun effet cardiovasculaire majeur. L'administration i.v. a été associée à une bronchoconstriction transitoire chez le singe. Toutefois, chez les asthmatiques, l'instillation oculaire de latanoprost à dose 7 fois supérieure à celle recommandée en clinique n'induisait aucune bronchoconstriction. En cas de surdosage de latanoprost, on doit instaurer un traitement symptomatique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le latanoprost, analogue de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ (ester isopropylique de la 13,14-dihydro-17-phényle-18,19,20-trinor-PGF $_{2\alpha}$) et agoniste sélectif des récepteurs prostanoïdes FP, abaisse la pression intraoculaire en accélérant le débit de sortie de l'humeur aqueuse. Les études menées chez l'animal et chez l'humain démontrent que le principal mode d'action du latanoprost est l'accroissement du débit uvéoscléral.

Le glaucome est associé à des lésions caractéristiques du nerf optique, qui produisent une perte correspondante du champ visuel. L'augmentation de la pression intra-oculaire (PIO) est le principal facteur de risque de glaucome. Toutefois, des troubles du débit sanguin pourraient également jouer un rôle dans certains cas. Dans l'hypertension oculaire, le patient peut présenter une augmentation de la PIO sans perte de champ visuel ni lésion du nerf optique.

Pharmacocinétique

Le latanoprost est un collyre aqueux stérile, isotonique, tamponné, au pH d'environ 6,7.

Chaque mL de suspension huileuse incolore ou jaunâtre contient 50 µg de latanoprost. Le latanoprost est un promédicament sous forme d'ester d'isopropyle, bien absorbé par la cornée; dès qu'il pénètre dans l'humeur aqueuse, il est rapidement et complètement hydrolysé en un acide biologiquement actif. Les études chez l'humain indiquent que le pic de concentration dans l'humeur aqueuse est atteint environ deux heures après administration topique.

Après administration topique chez le singe, le latanoprost est surtout distribué dans le segment antérieur, la conjonctive et les paupières; seule une quantité minime parvient au segment postérieur. Chez l'humain, la réduction de PIO commence 3 ou 4 heures après administration topique d'une dose unique, l'effet maximal étant atteint en 8 à 12 heures. La baisse de pression intra-oculaire dure au moins 24 heures.

L'acide de latanoprost ne subit pratiquement aucune biotransformation dans l'œil. La clairance plasmatique, rapide, se produit dans le foie. Chez l'humain, la demi-vie plasmatique de l'acide biologiquement actif est d'environ 17 minutes. Lors des études animales, les deux principaux dérivés étaient les dérivés 1,2-dinor et 1,2,3,4-tétranol, dont l'activité biologique est faible ou nulle; ces dérivés sont principalement excrétés dans l'urine.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Ranger le flacon non ouvert au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 °F - 46 °F), à l'abri de la lumière. Après ouverture, le flacon peut être rangé à température ambiante, sans dépasser 25 °C, durant 6 semaines au maximum.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le collyre APO-LATANOPROST est une solution aqueuse stérile, isotonique, tamponnée, contenant du latanoprost à raison de 50 µg/mL. Une goutte contient environ 1,5 µg de latanoprost. APO-LATANOPROST est réservé à l'instillation oculaire.

Composition

Chaque mL d'APO-LATANOPROST contient 50 µg de latanoprost et les ingrédients inactifs suivants : chlorure de benzalkonium (agent de conservation), chlorure de sodium, phosphate de sodium monobasique monohydraté, phosphate de sodium dibasique anhydre et eau pour injection. APO-LATANOPROST, tamponné à pH d'environ 6,7, est isotonique au liquide lacrymal.

Conditionnement

APO-LATANOPROST est offert en flacon distributeur ophtalmique translucide blanc de 5 mL en PEBD, avec embout à débit réglé, muni d'un capuchon blanc en PEHD. Chaque flacon contient 2,5 mL d'APO-LATANOPROST, correspondant à environ 80 gouttes de solution.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

Dénomination commune Latanoprost

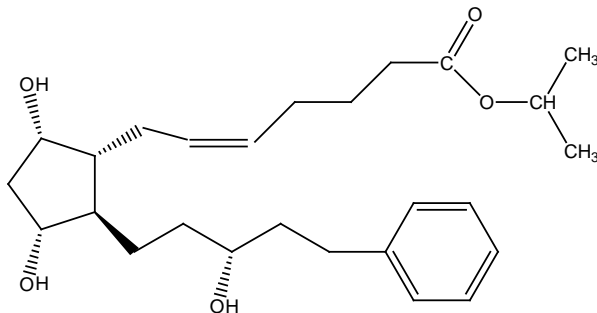
- Noms chimiques**
- 1) (5Z)-7[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phénylpentyl]cyclopentyl]hept-5-énoate d'isopropyle
 - 2) Ester isopropylique de la 13,14-dihydro-17-phényl-18,19,20-trinor-PGF₂α
 - 3) Ester méthyléthylique-1 de l'acide hepténoïque-5 [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihydroxy-2-(3-hydroxy-5-phényl-pentyl)cyclopentyl]
 - 4) Ester méthyléthylique-1 de l'acide hepténoïque-5,7[3,5-dihydroxy-2-(3-hydroxy-5-phényl-pentyl)cyclopentyl], [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]

N° CAS 130209-82-4

Formule moléculaire : C₂₆H₄₀O₅

Poids moléculaire 432,58

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques :

Description Huile visqueuse jaune pâle ou jaune.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau; très soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'acétone.

pH d'une solution aqueuse à 1 % p/v : 6,8 ≈ 7,2 (dans l'eau)

Rotation optique : $[\alpha]_D = 34,5^\circ$ (c = 1, acétonitrile)

ESSAIS CLINIQUES

La baisse de PIO a été évaluée dans cinq essais cliniques contrôlés d'une durée de 6 mois ou moins, menés chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, recevant du latanoprost une fois par jour ou du timolol deux fois par jour. La PIO moyenne de départ (mmHg), dans ces études, allait de 23,1 à 29,9 sous latanoprost et de 23,1 à 28,7 sous timolol. Les résultats sont résumés au tableau ci-dessous.

Baisse de PIO (mmHg) sous latanoprost et sous timolol*							
Étude (# de réf.)	Nb. de patients		PIO initiale mmHg		Variation par rapport aux valeurs initiales mmHg (%)**		Comparaison entre les groupes (p)
	Latanoprost	Timolol	Latanoprost	Timolol	Latanoprost	Timolol	
Étude 1 (24)	128	140	24,4	24,1	-6,2 (25,4)	-4,5 (17,8)	<0,001
Étude 2 (26)	149	145	25,2	25,4	-7,9 (30,9)	-7,4 (29,1)	0,2
Étude 3 (2)	183	84	25,1	24,6	-7,8 (30,7)	-6,6 (26,0)	0,002
Étude 4 (34)	30	30	29,9	28,7	-11,7 (39,1)	-8,5 (29,6)	0,045
Étude 5 (35)	76	78	23,1	23,1	-6,2 (26,8)	-4,4 (19,0)	<0,001

* Analyse en intention de traiter, sauf l'étude 5 qui évaluait les données des patients ayant terminé l'étude.

** Études 1 à 4 : PIO diurne moyenne (moyenne de 3 lectures faites le jour); étude 5 : PIO moyenne du matin, soit PIO correspondant à l'effet minimal des deux traitements.

Les études d'une durée de 24 mois ou moins sur le latanoprost n'ont révélé aucune réduction à long terme de la baisse de PIO; la baisse moyenne de PIO diurne demeurait constante chez les patients traités jusqu'à 24 mois durant.

Des résultats similaires ont été obtenus lors d'un essai clinique de phase III de 3 mois mené auprès de patients asiatiques atteints de glaucome à angle fermé chronique; 137 patients recevaient du latanoprost 1 fois par jour et 138, du timolol 2 fois par jour. La baisse de PIO atteignait 30 % sous latanoprost (PIO moyenne avant traitement : 25,2 mmHg) et 20 % sous timolol (PIO moyenne avant traitement : 25,9 mmHg). La valeur p de la différence de baisse de PIO entre les deux groupes était $p < 0,001$. Les avantages observés sous latanoprost étaient indépendants de la gravité du glaucome (degré de fermeture de l'angle).

Une étude prospective d'innocuité de 3 ans, ouverte, avec phase de prolongation de 2 ans, a évalué la progression de l'intensification de la pigmentation de l'iris lors d'usage à long terme de latanoprost une fois par jour, comme traitement adjuvant chez 519 patients atteints de glaucome à angle ouvert. L'analyse portait sur les cas observables, soit sur les 380 patients ayant poursuivi le traitement durant toute la phase de prolongation.

Les résultats ont montré que, chez la plupart des patients atteints, l'intensification détectable de la pigmentation de l'iris survenait dès la première année. La pigmentation continuait à s'intensifier durant les cinq années de l'étude. La présence de pigmentation accrue de l'iris était sans effet sur l'incidence, la nature ou la gravité des autres effets indésirables rapportés durant l'étude. Dans cette étude, la baisse de PIO était comparable, avec ou sans pigmentation accrue de l'iris.

Les essais cliniques ont démontré que le latanoprost était dénué d'effet important sur la production d'humeur aqueuse et dénué de tout effet sur la barrière sang-humeur aqueuse. À dose clinique chez le singe, les effets du latanoprost sur la circulation sanguine oculaire sont nuls ou négligeables. Toutefois, une hyperémie conjonctivale ou épisclérale légère ou modérée peut survenir après administration topique.

Le latanoprost n'induisait aucune fuite de fluorescéine dans le segment oculaire postérieur, chez l'humain pseudophaque, lors de traitement de courte durée.

Les essais cliniques de phase II ont également démontré l'efficacité du latanoprost en association avec d'autres antiglaucomateux. La baisse de PIO due au latanoprost s'additionne à celle produite par les antagonistes bêta-adrénergiques (timolol), les agonistes adrénergiques (dipivéfrine, épinéphrine), les agonistes cholinergiques (pilocarpine) et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie chez l'animal

On a démontré que le latanoprost abaissait la PIO chez des primates, tout en minimisant l'irritation oculaire aiguë. Les études montrent que la réponse pharmacologique varie beaucoup selon les espèces, probablement par suite de différences dans la répartition des récepteurs de prostaglandines d'une espèce à l'autre.

Baisse de PIO : L'administration topique de doses de 0,3 à 3 µg/œil, chez le chat, abaisse très peu la PIO. Chez le macaque de Buffon, les doses topiques de 1 à 9,5 µg abaissaient la PIO proportionnellement à la dose. L'effet était lent à apparaître; la baisse maximale survenait de 4 à 6 heures après administration. L'administration répétée de 1 à 3 µg de latanoprost, une fois par jour durant 5 jours, abaissait efficacement la PIO.

Dynamique de l'humeur aqueuse (mode d'action) : On a étudié l'effet du traitement topique de latanoprost sur la dynamique de l'humeur aqueuse chez le macaque de Buffon. Le latanoprost (3 µg) était appliqué une fois par jour durant 5 jours; le 5^e jour, on déterminait la dynamique de l'humeur aqueuse, l'albumine marquée à l'iode servant de traceur. Dans la même expérience, le débit de sortie de l'humeur aqueuse était évalué par perfusion à pression constante entre deux niveaux. Le latanoprost augmentait le débit uvéoscléral d'environ 50 % sans perturber le débit trabéculaire et le débit de sortie de l'humeur aqueuse. Le débit total de sortie tendait à augmenter. Le mécanisme principal de la baisse de PIO liée au latanoprost semble donc résider en une augmentation du débit uvéoscléral de sortie de l'humeur aqueuse. Ces données sont conformes à celles des études précédentes sur la PGF_{2α}-IE, qui démontraient le même mécanisme de baisse de PIO.

Autres effets pharmacologiques sur l'œil : Chez le chat, le latanoprost exerce un effet constricteur marqué sur la pupille. L'application topique de 0,3 à 3 µg réduit le diamètre de la pupille proportionnellement à la dose, la réponse maximale survenant 2 ou 3 heures après administration. L'effet myotique observé chez le chat et le chien s'exerce très probablement par effet direct sur les récepteurs de prostaglandines du sphincter de l'iris. Chez le macaque de Buffon, on observait sous latanoprost non pas un myosis, mais une légère dilatation de la pupille; lors des essais cliniques, aucun changement du diamètre de la pupille n'a été observé sous latanoprost. La différence entre les espèces reflète probablement une variation de répartition des récepteurs de prostaglandines.

Effets sur la résistance des voies respiratoires : La résistance des voies respiratoires a été estimée par la différence de pression thoracique entre l'inspiration et l'expiration. Aux deux doses les plus élevées (2 µg/kg et 6 µg/kg, respectivement 50 et 150 fois la dose clinique), on observait une augmentation de la différence de pression et de la fréquence respiratoire. À ces doses, le débit sanguin pulmonaire diminuait également. Il se produit donc probablement un certain degré de

constriction bronchique, bien que les études sur des animaux non anesthésiés, décrites plus loin, n'aient montré que peu d'effet.

Effets cardio-vasculaires et pulmonaires : Les effets cardiovasculaires et respiratoires de l'administration intraveineuse de latanoprost ont également été évalués chez le macaque de Buffon non anesthésié. Deux macaques mâles et deux femelles ont reçu des injections intraveineuses de l'excipient (solution saline à 0,9 %) ou de latanoprost à raison de 1, 10, 100 ou 500 µg/kg de poids corporel. Le latanoprost était dénué d'effet systématique sur la tension artérielle, mais on a observé une accélération de la fréquence cardiaque, proportionnelle à la dose, chez 2 animaux sur 4. On a noté une accélération de la fréquence respiratoire, proportionnelle à la dose, chez les 4 animaux sous latanoprost. Sous forte dose, la fréquence respiratoire doublait presque, sans signe de dyspnée. Aucun changement systématique de l'ECG, proportionnel à la dose, n'a été détecté, mais on a observé des changements mineurs des ondes de l'ECG chez 3 des 4 animaux ayant reçu les doses de 100 et de 500 µg/kg (2 500 à 12 500 fois la dose clinique). On a également observé des cas de changements mineurs de l'ECG après administration de l'excipient seul.

Les effets cardiovasculaires liés à l'injection intraveineuse de latanoprost ont été étudiés chez le macaque de Buffon après anesthésie au pentobarbital. Le latanoprost était administré à doses progressives (0,6, 2 et 6 µg/kg), la plus faible dose correspondant à environ 15 fois la dose clinique à instiller dans l'oeil (≈0,04 µg/kg). À la plus forte dose (150 fois la dose clinique), le latanoprost induisait une augmentation transitoire de la tension artérielle et une augmentation de 30 % du débit cardiaque. Le débit sanguin régional était déterminé par microsphères radioactives; on n'a détecté que des changements mineurs dans la plupart des organes. Toutefois, on a détecté une augmentation marquée du débit sanguin dans les lobes cérébraux temporaux, pariétaux et frontaux, mais uniquement avec la plus forte dose de latanoprost. Le débit coronarien augmentait, proportionnellement à la dose. Le latanoprost était dénué d'effet significatif sur le débit sanguin rénal. On peut conclure qu'il est peu probable que le latanoprost instillé dans l'œil entraîne des effets cardiovasculaires généraux.

Pharmacodynamie chez l'humain

Une étude en double insu a été menée auprès de 20 volontaires sains et de 20 patients atteints d'hypertension oculaire, qui recevaient du latanoprost à 60 µg/mL dans un œil et un placebo dans l'autre, deux fois par jour durant cinq jours. Les effets du médicament étaient évalués par comparaison entre les deux yeux. Le latanoprost était sans effet significatif sur la circulation de l'humeur aqueuse. Le débit de sortie de l'humeur aqueuse, mesuré le 5^e jour du traitement, augmentait (par comparaison à l'autre œil) de 0,33 à 0,41 mcl/min/mm Hg chez les volontaires sains, et de 0,20 à 0,26 mcl/min/mm Hg chez les patients atteints d'hypertension oculaire. Ces augmentations étaient statistiquement significatives, mais ne pouvaient rendre compte de la baisse de PIO. La tonométrie clinique ne permet pas de différencier le débit trabéculaire du débit

uvéoscléral, et l'augmentation observée du débit de sortie de l'humeur aqueuse pourrait s'expliquer, au moins en partie, par l'augmentation du débit de sortie uvéoscléral.

Toris et coll. (1993) ont rapporté une tentative de mesure indirecte du débit uvéoscléral humain; ils ont conclu que l'augmentation du débit uvéoscléral constituait le mode d'action principal du latanoprost chez l'humain.

Une étude a évalué l'effet du latanoprost sur la PIO nocturne. Les patients étaient hospitalisés; la PIO nocturne était mesurée à divers moments pendant plusieurs nuits. L'administration unique quotidienne de latanoprost à 50 µg/mL le matin abaissait la PIO nocturne à peu près autant que la PIO diurne. Toutefois, on n'a observé qu'une amélioration modérée, soit une baisse de 2,3 mm Hg (après correction en fonction de l'œil controlatéral) par rapport à la PIO de base de 23,0 mm Hg chez les patients prenant également du timolol, et une baisse de 3,5 mm Hg par rapport à la PIO initiale de 22,0 mm Hg sous latanoprost en monothérapie.

Dans une étude, 12 volontaires sains et 11 asthmatiques (6 hommes et 5 femmes dans chaque groupe), ont reçu 3 doses de latanoprost à concentrations progressives de 35, 115 et 350 µg/mL dans chaque œil. Aucun effet négatif sur les paramètres respiratoires n'a été observé dans les deux groupes (une femme a été exclue de l'étude). De plus, le latanoprost ne perturbait pas la fonction pulmonaire lorsqu'il a été étudié chez un petit nombre de patients atteints d'asthme modéré recevant des corticoïdes.

Pharmacocinétique chez l'humain

La principale étude ayant fourni les données pharmacocinétiques de base comprenait 4 volontaires masculins (âgés de 63 à 67 ans) ayant reçu une instillation de 3 µg de latanoprost marqué en collyre ou 210 µg de latanoprost marqué en perfusion intraveineuse sur 15 minutes. Le devenir d'une dose oculaire, d'après cette étude, se résume comme suit : 77 à 88 % de la dose sont absorbés par la circulation générale, 90 % de cette portion se liant aux protéines plasmatiques en 3 minutes. La concentration plasmatique maximale de 64 pg/mL est atteinte en 40 minutes et le médicament et/ou ses dérivés sont rapidement éliminés, la demi-vie plasmatique de la phase β atteignant 1,84 heure. 88 % du produit sont éliminés par les reins, essentiellement en 24 heures, et 15 % dans les selles, sur une plus longue période, ce qui indique une certaine excrétion biliaire du médicament ou de ses dérivés (< 0,09 %, 144 à 168 heures après la dose). Les valeurs mesurées pour la perfusion intraveineuse sont similaires. Cette étude effectuée avec du latanoprost radiomarqué ne fournit aucune information sur la biotransformation du médicament. Les données représentent donc des valeurs maximales pour le médicament actif, avant correction pour tenir compte de la liaison aux protéines. L'étude, qui regroupait des volontaires dont l'âge correspondait à celui de patients glaucomateux, ne comprenait que des hommes.

Dans une autre étude, on a constaté que le taux plasmatique, 5 à 60 minutes après la dose, chez

des patients sous latanoprost depuis 1 an ou plus, était très bas. Dix patients ont été examinés, dont 8 étaient traités dans les deux yeux, et 2, dans un œil; tous présentaient une concentration de 50 µg/mL, ce qui correspond à une dose de latanoprost de ≈1,5 µg ou ≈3 µg, en supposant que chaque goutte soit totalement absorbée par l'œil. L'étude regroupait 5 hommes et 5 femmes de 64 à 81 ans. En tout, 49 échantillons de sang ont été prélevés, 5 chez chaque patient (le dernier échantillon d'un patient [prélevé après 60 minutes] a été perdu) : au départ puis 5, 15, 30 et 60 minutes après la dose. Dans 30 des 49 échantillons, on n'a mesuré aucune activité de l'acide de latanoprost (taux < 20 pg/mL). Ces échantillons comprenaient les 10 échantillons prélevés au départ et les quatre échantillons subséquents de trois patients (2 patients sous 3 µg et 1 sous 1,5 µg). Dans 7 autres échantillons, l'activité détectée était inférieure à la limite de détection définie pour la technique, soit 30 pg/mL. Les valeurs les plus élevées étaient, à 5 min : 67 pg/mL, à 15 min : 54 pg/mL, à 30 min : 55 pg/mL et à 60 min : 42 pg/mL. Ces données de concentration plasmatique maximale sont donc similaires à celles obtenues dans l'étude menée avec du latanoprost radiomarqué auprès de volontaires sains.

TOXICOLOGIE

Les études toxicologiques menées sur la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe indiquent que le latanoprost présente un indice thérapeutique élevé en matière d'effets secondaires généraux. La dose clinique maximale devrait être de 1,5 µg/œil/jour.

Toxicité à dose unique

La toxicité orale et intraveineuse (i.v.) de doses uniques a été étudiée chez la souris et le rat. Par suite de la faible solubilité dans l'eau du latanoprost, la concentration maximale du produit dans une solution saline était de 40 µg/mL; la dose injectable maximale était de 2 mg/kg, soit ≈50 000 fois la dose clinique. La mortalité était nulle. Dans l'étude de toxicité orale à dose unique, on utilisait une solution huileuse de latanoprost afin d'en augmenter la concentration. La plus forte dose, soit 50 mg/kg (≈1 million de fois la dose clinique), n'induisait aucun symptôme toxique. Dans une étude de toxicité intraveineuse chez le chien, la mortalité était nulle aux doses de 170, 340 et 680 µg/kg. Les signes cliniques observés étaient similaires à ceux signalés après administration de PGF_{2α}.

Toxicité à doses multiples

Instillation dans l'œil : L'effet sur l'œil de l'instillation quotidienne de la formulation de latanoprost a été étudié à moyen terme chez le lapin (4 semaines) et à long terme chez le lapin et le macaque de Buffon (12 mois) ainsi que chez le singe rhésus (24 mois).

Études chez le lapin - Chez le lapin, les gouttes oculaires de latanoprost étaient administrées deux fois par jour durant 4 semaines à des lapins Fauve de Bourgogne (pigmentés), à raison de 0, 1, 5 ou 25 µg/dose. La dose quotidienne totale était de 0, 2, 10 ou 50 µg/œil. On traitait un œil, l'autre

servant de témoin. On n'a observé ni irritation oculaire locale ni effet du traitement sur le réflexe pupillaire ou cornéen. On n'a observé ni changement clinique lors de l'examen ophtalmologique ni effet toxique significatif du médicament sur les paramètres pathologiques cliniques. Aucun changement macroscopique ou microscopique n'a été observé.

Dans une étude de 52 semaines sur le lapin *Dutch belted*, 4 groupes de 10 lapins de chaque sexe ont reçu 0, 10, 30 ou 100 µg/jour de latanoprost en deux instillations/jour. Le collyre de latanoprost ou d'excipient était instillé dans le sac conjonctival. Les animaux témoins recevaient l'excipient uniquement dans l'œil droit. Les groupes traités recevaient la préparation à tester dans l'œil droit et la même quantité d'excipient dans l'œil gauche. Ophtalmoscopie, tonométrie et pachymétrie étaient effectuées chez tous les animaux au départ, puis aux semaines 14, 25 et 51. On n'a observé aucun signe d'irritation locale, de toxicité oculaire ou générale ni de changement de la pigmentation de l'iris. On a observé un léger érythème transitoire et des variations équivoques de la tension oculaire. On n'a observé aucun changement macroscopique ou microscopique.

Études chez le singe - Deux études de 12 mois sur l'instillation oculaire de latanoprost ont été réalisées sur le macaque de Buffon. Dans la première, des macaques sauvages capturés ont été divisés en 4 groupes recevant 0, 20, 50 ou 100 µg/jour en deux administrations topiques. Les animaux traités recevaient le collyre de latanoprost dans l'œil droit et l'excipient correspondant dans l'œil gauche. Durant l'étude, certains animaux ont présenté une intensification de la pigmentation de l'iris et un élargissement de la fente palpébrale; l'étude a ensuite été légèrement modifiée. Ces changements ont commencé à apparaître chez certains animaux après 2 ou 3 mois de traitement. À la fin du traitement, deux mâles et une femelle traités ont été mis en observation durant 183 jours (26 semaines); chez une femelle, le traitement a été interrompu après 156 jours jusqu'à la fin de la période de traitement des autres animaux (53 semaines), afin d'évaluer la régression des changements oculaires (pigmentation de l'iris, effets sur les paupières). Aucun signe de toxicité lié au traitement n'a été observé, quelle que soit la dose. Les seuls signes liés au traitement étaient des changements réversibles de l'aspect de la fente palpébrale et une intensification irréversible de la pigmentation de l'iris. Ces changements ont été attribués aux effets pharmacologiques du latanoprost, sans qu'on puisse établir de relation évidente entre la dose et l'intensité ou la fréquence de ces changements. L'examen microscopique n'a révélé aucun changement pathologique des tissus oculaires ou extraoculaires. Une pigmentation accrue des mélanocytes du stroma de l'iris a été observée, mais la morphologie cellulaire demeurait normale. Ces résultats ont été confirmés par la suite, lors d'études plus longues sur la morphologie des yeux de macaques de Buffon traités et témoins.

Dans une étude de 52 semaines chez des macaques de Buffon provenant d'un élevage local, on a utilisé des doses plus faibles que celles des études précédentes, les essais cliniques ayant indiqué que la dose humaine maximale serait de 1 ou 2 µg/œil/jour. L'étude utilisait le même protocole que la précédente. Deux groupes de 5 animaux de chaque sexe ont reçu 2 ou 6 µg/jour de latanoprost,

en 2 applications quotidiennes. Six singes témoins n'ont reçu que l'excipient. Cette étude n'a, elle non plus, révélé aucun signe de toxicité lié au traitement, quelle que soit la dose. Les seuls signes liés au traitement étaient les changements ophtalmologiques de l'œil traité déjà décrits plus haut. Il s'agissait d'un changement d'aspect de la fente palpébrale (1 mâle sous 6 µg/œil/jour) et d'une légère intensification de la pigmentation de l'iris chez la plupart des animaux. À dose plus faible, les changements apparaissaient plus tardivement, généralement entre le 6^e et le 12^e mois de traitement.

Une autre étude à long terme a été menée sur des singes rhésus provenant d'un élevage local, afin d'évaluer la toxicité du latanoprost en instillation oculaire 2 f.p.j. durant 104 semaines, avec sacrifice d'une partie de la population après 52 semaines. Afin d'évaluer la régression de tout signe de toxicité, certains animaux traités durant 52 semaines ont été placés en observation sans traitement durant 2 ans. Les singes étaient divisés en 4 groupes recevant 0, 1, 3 ou 10 µg, deux fois par jour (soit 0, 2, 6 ou 20 µg/jour). On n'a observé aucun signe de toxicité lié au traitement, quelle que soit la dose. Les seuls effets liés au traitement consistaient en des changements ophtalmiques locaux de l'œil traité du même type que ceux observés chez les macaques de Buffon : léger élargissement de la fente palpébrale, proportionnel à la dose et réversible (sous 6 et 20 µg/jour), et intensification légère de la pigmentation de l'iris chez certains animaux (à toutes les doses), sans que la fréquence ou l'intensité soient proportionnelles à la dose (toutefois, le délai d'apparition tendait à être proportionnel à la dose). Durant la 2^e année de traitement, on n'a observé de nouveaux cas de pigmentation que chez les animaux sous forte dose. L'examen microscopique révélait une fréquence et une intensité légèrement accrues chez les animaux sous 6 et 20 µg/jour. La pigmentation des cellules pigmentées du stroma de l'iris était plus intense, mais sans changement morphologique. On n'a observé aucun signe d'augmentation du nombre de cellules pigmentées dans le stroma. Ces changements ont été attribués aux effets pharmacologiques du latanoprost, puisqu'aucun changement pathologique des tissus oculaires ou extraoculaires n'a été observé.

Pigmentation de l'iris - Plusieurs études ont tenté d'élucider le mécanisme de la pigmentation de l'iris par le latanoprost. Fait intéressant, les prostaglandines naturelles, comme la PGF₂α et la PGE₂, induisent également la pigmentation de l'iris. Il s'agit d'un effet de classe des prostaglandines. On a démontré que les mélanocytes de l'iris humain expriment des récepteurs FP sur leur membrane cellulaire; le latanoprost étant un agoniste très sélectif des récepteurs FP, son effet serait médié par les récepteurs FP des mélanocytes. Le latanoprost se lie très peu à la mélanine.

L'analyse morphométrique d'iris de singes, effectuée lors des études de toxicité à long terme, a démontré que le nombre de mélanocytes dans l'iris des yeux traités n'augmentait pas par rapport aux témoins. L'augmentation de pigmentation de l'iris induite par le latanoprost chez des lapins sympathectomisés n'était pas associée à une augmentation du nombre de mélanocytes du stroma ou d'autres cellules de l'iris. Aucun effet prolifératif de l'acide de latanoprost n'a été démontré dans les études *in vitro* sur des cultures de mélanocytes humains et de mélanocytes épidermiques; de plus, on n'a observé aucun captage de 5-bromodéoxyuridine (5-BrU) ou de thymidine tritiée par des

mélanocytes incubés avec de l'acide de latanoprost, ce qui suggère fortement l'absence de synthèse d'ADN après exposition au latanoprost. Enfin, le latanoprost était dénué d'effet prolifératif sur des cultures de lignées de cellules de mélanomes uvéaux et cutanés chez l'humain, ce qui implique que le latanoprost n'amplifie pas la prolifération de cellules de mélanomes malins. Les résultats de ces études *in vivo* et *in vitro* sur des mélanocytes de singes et d'humains montrent clairement que le latanoprost est dénué d'effet prolifératif sur les mélanocytes oculaires.

L'effet mélanogène du latanoprost a fait l'objet de plusieurs études. On a démontré que le contenu en eumélanine (mélanine brune physiologique) du stroma de l'iris augmente significativement sous latanoprost chez le macaque de Buffon, alors que le traitement est sans effet sur la phéomélanine (mélanine jaunâtre contenant de la cystéine) qui prédomine naturellement dans l'iris. La phéomélanine ne pouvant être convertie en eumélanine, la synthèse de nouvelles molécules d'eumélanine est la seule possibilité restante.

L'analyse morphométrique des mélanocytes de l'iris de singes rhésus sous latanoprost durant 2 ans a révélé un accroissement du nombre et de la surface occupée par les mélanosomes du cytoplasme de l'œil traité par rapport à l'œil controlatéral témoin.

On a démontré que le latanoprost augmentait la transcription de la tyrosinase, étape limitante de la synthèse de la mélanine, dans des mélanocytes de l'iris de singes *in vivo*, ainsi que dans des mélanocytes humains en culture provenant d'iris de couleur mixte (noisette) et bruns. Ces résultats suggèrent que le taux basal de transcription de la tyrosinase pourrait jouer un rôle important (que le traitement au latanoprost conduise ou non à une augmentation de l'expression de la tyrosinase) sur la variabilité du changement de pigmentation de l'iris sous latanoprost. Cela pourrait expliquer pourquoi l'intensification de la pigmentation par le latanoprost, chez les personnes aux yeux bleus, est rare ou très lente.

Chez le singe, le latanoprost est dénué d'effet mélanogène sur les mélanocytes dans l'épithélium pigmenté de l'iris et de la rétine de l'œil.

Les données actuelles démontrent que le latanoprost induit une mélanogenèse, ce qui augmente le contenu en mélanine des mélanocytes de l'iris; elles permettent d'exclure tout changement prolifératif lié à la pigmentation. Le catabolisme de la mélanine des mélanocytes de l'iris paraissant minime ou inexistant, on pourrait difficilement expliquer l'intensification de la pigmentation de l'iris, sous latanoprost, par un ralentissement de ce catabolisme.

L'examen par microscopie optique et électronique de spécimens provenant d'iridectomie et de trabéculotomie chez l'humain a démontré que le changement de pigmentation, sous latanoprost, n'est associé ni à des changements prolifératifs, inflammatoires ou dégénératifs de l'iris, ni à une hyperpigmentation du réseau trabéculaire.

Administration orale répétée : On a administré, à moyen terme, des doses orales répétées à des souris et à des rats, au moyen de latanoprost dissous dans une solution saline ou huileuse (huile neutre TG/10). Par suite de la faible solubilité aqueuse du latanoprost, la dose maximale dans la solution saline n'était que de 200 µg/kg/jour (≈5 000 fois la dose clinique), tandis que la dose maximale de la solution huileuse atteignait 10 mg/kg/jour (≈250 000 fois la dose clinique). L'étude durait 28 jours chez la souris et 13 semaines chez le rat. Aucun effet toxique n'a été observé.

Administration intraveineuse répétée : Ces études ont été effectuées chez le rat et le chien, à raison de 4 et de 13 semaines pour chaque espèce. Le latanoprost était dissous dans une solution saline. Les doses de l'étude de 4 semaines chez le rat étaient de 1, 10, 100 et 340 µg/kg/jour; dans l'étude de 13 semaines, elles étaient de 5, 35 et 250 µg/kg/jour. Des rats sous 250 µg/jour i.v. (> 5 000 fois la dose clinique, en fonction du poids) sont morts. La mort résultait probablement d'effets cardiovasculaires aigus.

Dans l'étude de posologie de 4 semaines chez le chien, à raison de 1, 10, 100 et 340 µg/kg/jour, les doses de 100 et 340 µg/kg provoquaient vomissements, hypersalivation et myosis. Dans l'étude de 13 semaines, les doses étaient de 1, 10 et 100 µg/kg/jour. À 10 et 100 µg/kg/jour, on observait hypersalivation et myosis; à 100 µg/kg/jour, des vomissements. Aucun changement pathologique n'a été observé. La dose de 250 µg/kg/jour produisait clairement une mortalité cardiovasculaire chez le rat. Les fortes doses utilisées étaient de loin supérieures (de 5 000 à 10 000 fois) à la dose clinique.

Reproduction et Tératologie

Afin de mettre en évidence les effets indésirables potentiels sur la reproduction, le latanoprost a été administré par voie i.v. à des rats des 2 sexes, avant et durant la gestation, dans le but d'étudier ses effets sur la fertilité, la tératogenèse et le développement périnatal et postnatal. Dans toutes les études, le latanoprost était administré par voie i.v. afin de maximiser l'exposition générale. L'administration du latanoprost devait couvrir toutes les périodes d'activité reproductive, de fertilité, d'embryogenèse et de développement périnatal et postnatal sensibles aux effets des médicaments dans les diverses espèces. Les doses ont été choisies à partir des données d'études de posologie effectuées sur le rat et le lapin et d'après les résultats préliminaires d'études de toxicité générale chez le rat.

La fertilité et la performance reproductive générale n'étaient pas affectées chez le rat mâles ou femelles. Dans l'étude de posologie sur la toxicité périnatale et postnatale, la mortalité des rejets augmentait à partir de 10 µg/kg, plus particulièrement sous 100 µg/kg/jour. La forte dose, dans la principale étude sur le développement périnatal et postnatal chez le rat, était de 10 µg/kg. Cette

étude n'a révélé aucun effet lié au traitement sur le développement périnatal et postnatal, quelle que soit la dose (de 1 à 10 µg/kg/jour).

Dans l'étude de toxicité embryonnaire chez le rat, on n'a observé aucun effet embryotoxique quelle que soit la dose de latanoprost (5, 50 et 250 µg/kg/jour). Toutefois, le latanoprost a causé une mortalité embryonnaire chez le lapin, au-delà de 5 µg/kg/jour. La dose de 5 µg/kg/jour, qui produisait une légère augmentation du taux de résorption fœtale, a été choisie comme forte dose dans l'étude principale. Cette dose produisait une toxicité embryonnaire et fœtale significative, caractérisée par une incidence accrue de résorption tardive et d'avortement et par une baisse du poids des fœtus. On n'a observé aucun signe systématique de toxicité embryonnaire et fœtale à dose faible (0,2 µg/kg/jour) et intermédiaire (1 µg/kg/jour). La perturbation du développement fœtal résulterait d'un effet lutéolytique prononcé chez le lapin, déjà rapporté dans plusieurs articles de recherche et revues de littérature, et qui constituerait une propriété pharmacologique de la prostaglandine F2α et de ses analogues.

Le transfert placentaire et l'excrétion dans le lait ont été étudiés chez le rat. On a mesuré la concentration de radioactivité émise par le latanoprost et le PhXA85 (acide de latanoprost) tritiés dans le plasma et le lait. La concentration de radioactivité a été mesurée dans les tissus après administration intraveineuse unique de latanoprost marqué au tritium à raison de 200 µg/kg à des rates gestantes ou allaitantes. Au 12^e jour de gestation, la concentration de latanoprost radioactif dans le fœtus était de 0,00006 % de la dose après 1 heure. Après 24 heures, la radioactivité chez le fœtus était inférieure à la limite de détection. Au 18^e jour de gestation, la concentration de latanoprost radioactif chez le fœtus était de 0,018 % (après 1 heure) et de 0,005 % (après 4 heures). De nouveau, la radioactivité n'était pas mesurable après 24 heures. Dans le lait, la concentration de latanoprost radioactif diminuait plus lentement que dans le plasma. Après 2 heures et 8 heures, seulement 5,5 % et 15 %, respectivement, des faibles taux persistant dans le lait étaient constitués d'acide de latanoprost. Le reste de la radioactivité encore présente dans le lait était constitué de dérivés plus polaires.

Mutagenèse

Des études de mutagenèse du latanoprost ont été effectuées *in vitro* et *in vivo*.

Le potentiel mutagène a été étudié *in vitro* sur des bactéries (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*) et sur des cellules de lymphome de souris. Aucun effet mutagène n'a été observé dans ces épreuves. Des études *in vitro* d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains ont révélé une augmentation du nombre de cellules aberrantes, à 130 et 160 µg/mL, en l'absence de S9. Le traitement de cultures par latanoprost en présence de S9 donnait des résultats négatifs. On observait une fréquence normale de cellules aberrantes à 100 µg/mL. Les effets cytotoxiques du

latanoprost se manifestaient clairement par le faible décompte cellulaire, dans les cultures exposées à 160 µg/mL en l'absence de S9.

Le test du micronoyau chez la souris, *in vivo*, ne révélait aucun signe d'aberration chromosomique. Les aberrations des cellules de lymphome de souris survenant surtout en l'absence de S9, le test du micronoyau constitue une évaluation *in vivo* appropriée.

Afin d'élucider la possibilité d'un effet génotoxique, on a pratiqué *in vitro/in vivo* un test de synthèse non programmée de l'ADN (UDS). Cette étude n'a démontré aucun potentiel mutagène du latanoprost; ce test constituant une méthode validée, on peut conclure que le latanoprost est dénué de potentiel mutagène.

Cancérogenèse

Afin d'évaluer le potentiel carcinogène, on a administré, par gavage, du latanoprost dissous dans une solution saline physiologique à des souris et à des rats. L'étude sur la souris devait durer 80 semaines. Toutefois, le taux de survie des animaux étant élevé, l'étude a été prolongée jusqu'à ce que le taux de survie atteigne 50 % pour chaque sexe. La nécropsie des mâles a eu lieu à la 88^e semaine et celle des femelles, à la 92^e semaine. Les diverses doses (2, 20 et 200 µg/kg/jour) ont été choisies à partir de la dose thérapeutique chez l'humain et des études antérieures de toxicité et de pharmacocinétique. La dose la plus forte (environ 5 000 fois la dose thérapeutique chez l'humain [normalisée en fonction du poids]), se situait à la limite de solubilité aqueuse du latanoprost. Dans une étude de toxicocinétique chez la même souche de souris, le latanoprost à raison de 200 µg/kg/jour, par gavage oral 1 fois/jour, produisait un pic plasmatique moyen d'acide de latanoprost (5 minutes après la dernière dose) près de 50 fois supérieur au pic plasmatique chez l'humain après instillation d'une dose clinique dans les deux yeux.

On n'a observé ni signe clinique lié au traitement, ni manifestation suggérant que le médicament ait un effet quelconque sur l'apparition de masses palpables. Le taux de survie n'était pas affecté par le produit à l'essai. Les taux et les causes de morbidité et de mortalité des divers groupes étaient conformes au profil prévu chez cette souche de souris. Le poids des femelles sous forte dose était légèrement inférieur à celui des témoins durant toute l'étude. On n'a observé aucune perturbation du décompte des globules rouges ou blancs. Les observations à la nécropsie, chez les animaux traités, étaient généralement semblables à celles retrouvées chez les témoins. Le produit à l'étude n'était associé à aucune variation de nature ou d'incidence des habituelles constatations non néoplasique. Le produit à l'étude n'était associé à aucune variation de nature ou de fréquence des tumeurs. Par conséquent, il paraît évident que le latanoprost est dénué d'effet carcinogène chez la souris.

Le protocole des études de cancérogenèse était le même chez le rat et la souris, mais l'étude chez

le rat était plus longue. Les doses utilisées étaient basées sur la dose thérapeutique humaine et sur les études antérieures de toxicité et de pharmacocinétique. La forte dose, de 200 µg/kg/jour (environ 5 000 fois la dose thérapeutique chez l'humain), était proche de la limite de solubilité aqueuse du latanoprost. Dans une étude de toxicocinétique chez la même souche de rats, où le latanoprost était administré à 200 µg/kg/jour par gavage unquotidien, le pic plasmatique de l'acide de latanoprost était ≈13-17 fois supérieur à celui atteint chez l'homme après instillation d'une dose clinique dans les deux yeux. La dose utilisée chez le rat était donc suffisante.

On n'a observé ni signe clinique attribuable au traitement, ni manifestation suggérant que le traitement ait un effet quelconque sur l'apparition de masses palpables. Rien ne suggérait que la survie ait été affectée par le traitement. Les taux et les causes de morbidité et de mortalité des divers groupes étaient conformes au profil prévu chez cette souche de rat. Le poids et la consommation de nourriture n'étaient pas affectés par le traitement. On n'observait aucune perturbation du décompte des globules rouges ou blancs. Les observations à la nécropsie, chez les animaux traités, étaient généralement semblables à celles retrouvées chez les témoins. Le produit à l'étude n'était associé ni à des tumeurs non néoplasiques inhabituelles, ni à une incidence accrue de tumeurs. On peut donc conclure que l'administration orale de latanoprost chez le rat, durant la plus grande partie de sa vie, jusqu'à 200 µg/kg/jour, était bien tolérée et n'a entraîné aucun signe de toxicité. Aucune tumeur de type inhabituel n'a été attribuée au produit à l'étude. Aucun effet cancérogène n'a donc été observé chez le rat.

Toxicité Particulière

Afin d'étudier si des changements dans la formulation du collyre entraînaient une irritation locale, un test d'irritation oculaire a été effectué chez le lapin. Les deux formulations étudiées n'étaient pas irritantes. On peut affirmer que les formulations étaient bien tolérées dans toutes les études sur l'instillation oculaire.

Les études d'anaphylaxie et de sensibilisation sur le cobaye ont démontré que le latanoprost était dénué de propriétés sensibilisantes.

RÉFÉRENCES

1. Alm A., Villumsen J. A study on dose-response relationship and on aqueous humour dynamics in healthy volunteers. *Arch ophthalmol* 109:1564-1568, 1991.
2. Alm A., Stjernschantz J. the Scandinavian Latanoprost Study Group. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. *Ophthalmology* 1995; 102:1743-1752.
3. Alm A., Widengård I., Söderström M., Friström B., Heijl A., Stjernschantz J. Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitantly with timolol. *Br J Ophthalmol* 79(1): 12-16, 1995.
4. Bito L.Z., Racz P., Ruzsonyi M.R., Gagy Z., Carino O.B. The prostaglandin analogue PhXA41 significantly reduces daytime and nighttime intraocular pressure by itself and in timolol treated glaucomatous eyes. Article présenté à l'ARVO, Floride, mai 1994.
5. Friström B., Nilsson S.E.G. Interaction of PhXA41, a new prostaglandin analogue, with pilocarpine. A study in patients with elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 11: 662-665, 1993.
6. Hedner J., Parkhede U., Karlsson M., Kaponen T. Evaluation of the respiratory and cardiovascular responses to topical ocular administration of PhXA41. (Données internes).
7. Hotehama Y., Mishima H.K. Clinical efficacy of PhXA34 and PhXA41, two novel prostaglandin F_{2α}-isopropyl ester analogues for glaucoma treatment. *Jpn J Ophthalmol* 37: 259-269, 1993.
8. Hotehama Y., Mishima H.K., Kitazawa Y., Masuda K. Ocular hypotensive effect of PhXA41 in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 37: 270-274, 1993.
9. Karlsson M., Selén G. Effects of intravenous administration of PhXA41 on airway resistance and regional blood flow in vital organs of the cynomolgus monkey. (Données internes).
10. Nagasubramanian S., Sheth G., Hitchings R.A., Stjernschantz J. Intraocular pressure-reducing effect of PhXA41 in ocular hypertension. *Ophthalmol* 100(9):1305-1311, 1993.

11. Nilsson S., Samuelsson M., Bill, A., Stjernschantz J. Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F_{2α}-1-isopropyl ester in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 48: 707-716, 1989.
12. Racz P., Ruzsonyi M.R., Nagy Z.T., Bito L.Z. Maintained intraocular pressure reduction with once-a-day application of new prostaglandin F_{2α} analogue (PhXA41). *Arch Ophthalmol* 111: 657-661, 1993.
13. Selén G., Stjernschantz J., Resul B. Prostaglandin-induced iridial pigmentation in primates. *Surv Ophthalmol Suppl* 2; 41: S125, 1997.
14. Resul B., Stjernschantz J., Hiyo N., Liljebris C., Selén G., Astin M., Karlsson M., Bito L. Phenyl-substituted prostaglandins: potent and selective antiglaucoma agents. *Med Chem* 36: 243-248, 1993.
15. Rulo A.H., Greve E.L., Hoyng P.F. Additive effect of latanoprost, a prostaglandin F-2 alpha analogue, and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 78: 899-902, 1994.
16. Sjöquist B., Ryding P., Stjernschantz J. The systemic pharmacokinetics of latanoprost in man after intravenous and topical administration. Article présenté à l'ARVO, Floride, mai 1994.
17. Spritz, R. Experiments to determine the effect of PhXA85 on melanogenesis in human iridial, choroidal and cutaneous melanocytes. Department of Medical Genetics and Pediatrics, Université du Wisconsin, 1994.
18. Stjernschantz, J. Prostaglandins as ocular hypotensive agents; development of an analogue for glaucoma treatment. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*. Samuelson B. *et al.*, éd. Vol. 23. Raven Press, Ltd., New York, 1995; 63-68.
19. Stjernschantz J., Resul B. Phenyl substituted prostaglandin analogues for glaucoma treatment. *Drugs of the Future* 17(8): 691-704, 1992.
20. Stjernschantz J., Selén G., Sjöquist b., Resul B. Preclinical Pharmacology of latanoprost, a phenyl-substituted PGF_{2α} analogue. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*. Samuelson B. *et al.*, éd. Vol. 23. Raven Press, Ltd., New York, 1995; 513-518.

21. Toris C., Camras C.B., Yablonski M.E. Effects of PhXA41, a new prostaglandin F_{2α} analogue, on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmol* 100:1297-1304, 1993.
22. Villumsen J., Alm A PhXA34 - a prostaglandin F_{2α} analogue. Effect on intraocular pressure in patients with ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 76(4):214-217, 1992.
23. Ziai N., Dolan J.W., Kacere R.D., Brubaker, R.F. The effects on aqueous dynamics of PhXA41, a new prostaglandin F_{2α} analogue, after topical application in normal and ocular hypertensive human eyes. *Arch Ophthalmol* 111: 1351-1358, 1993.
24. Camras C.B., the United States Latanoprost Study Group. Comparison of Latanoprost and Timolol in Patients with Ocular Hypertension and Glaucoma. A Six-month, Masked, Multicentre Trial in the United States. *Ophthalmology* 103: 138-147, 1996.
25. Camras C.B., Alm A., Watson P., Stjernschantz J. The Latanoprost Study Groups. Latanoprost, a Prostaglandin Analog, for Glaucoma Therapy. Efficacy and Safety after 1 Year of Treatment in 198 Patients. *Ophthalmology* 103: 1916-1924, 1996.
26. Watson P., Stjernschantz J. the Latanoprost Study Group. A Six-month, Randomized, Double-masked Study Comparing Latanoprost with Timolol in Open-angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology* 103: 126-137, 1996.
27. Watson PG, the latanoprost study group. Latanoprost-two years experience of its use in the United Kingdom. *Ophthalmol* 105: 82-87, 1998.
28. Wistrand P.J., Stjernschantz J., Olsson K. The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. *Surv Ophthalmol* [suppl. 2] 41: S129, 1997.
29. Hedman K, Alm A. A pooled data analysis in 3 randomized, double-masked, 6-month clinical studies comparing the intraocular-pressure reducing effect of latanoprost and timolol. *Eur J Ophthalmol* 10 (2):95-104, 2000.
30. Grierson I. Expert Statement on the morphological effects of Xalatan on the iris. 15 octobre 2001.
31. Lindsey J.D., Kashiwagi K., Boyle D., Kashiwagi F., Firestein G.S., Weinreb R.N. Prostaglandins increase pre-MMP-1 and pro-MMP-3 secretion by human ciliary smooth muscle cells. *Corr Eye Res* 15: 869-875, 1996.

32. Wang N, Lindsey J, Jones H, Weinreb R. Latanoprost does not induce mitosis in melanocytes within human iris organ cultures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40: ARVO Suppl A3560, 1999
33. Stjernschantz J. Significance and time-course of prostaglandin-induced increase iridial pigmentation in primates and man. Dans : Diestelhorst M (éditeur). *Prostaglandins in Ophthalmology*. Kaden Verlag, Heidelberg, Allemagne 111-116, 1998.
34. Aquino MV. A three-month, randomized, double-masked, parallel-group comparison of latanoprost 50 µg/mL to timolol 5 mg/mL in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. (Données internes).
35. Masuda K, Mishima H. A three-month, randomized, double-masked comparison of latanoprost (50 µg/mL) with timolol (5 mg/mL) in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. A multicenter study in Japan. (Données internes).
36. Monographie de Xalatan^{MC} (solution ophtalmique de latanoprost), 50 µg/mL; analogue de la prostaglandine F_{2α}; Pfizer Canada Inc., Kirkland, Québec, Canada. 21 juillet 2014.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOUMMATEUR



APO-LATANOPROST

(Solution ophtalmique de latanoprost 50 mcg/mL)
Stérile

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation du produit APO-LATANOPROST pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant est un résumé et ne contient pas tous les renseignements sur le produit APO-LATANOPROST. Pour toute question au sujet de ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DU MÉDICAMENT

Indications :

APO-LATANOPROST sert à traiter l'hypertension oculaire (pression élevée dans l'œil) chez les patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ces deux affections peuvent, à la longue, affecter la vue.

Mode d'action :

La solution APO-LATANOPROST doit être appliquée uniquement dans les yeux. L'ingrédient actif d'APO-LATANOPROST appartient à la famille des prostaglandines. Il aide à abaisser la pression dans l'œil en augmentant le débit de sortie naturel du liquide situé dans l'œil.

Contre-indications :

N'utilisez pas APO-LATANOPROST si vous présentez une hypersensibilité connue au chlorure de benzalkonium ou à tout autre ingrédient contenu dans ce médicament (voir Ingrédient médicinal et Ingrédients non médicinaux).

Ingrédient médicinal :

Latanoprost.

Ingrédients non médicinaux importants :

chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, phosphate de sodium monobasique monohydraté, phosphate de sodium dibasique anhydre et eau pour injection.

Formes posologiques :

APO-LATANOPROST est un collyre offert en flacons compte-gouttes en plastique blanc de 5 mL. Chaque flacon contient 2,5 mL de solution dans soit environ 80 gouttes. Un millilitre de solution contient 50 microgrammes de latanoprost.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser APO-LATANOPROST, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients d'APO-LATANOPROST
- vous utilisez d'autres collyres ou prenez tout autre médicament
- vous êtes enceinte, vous pensez être enceinte ou prévoyez le devenir
- vous allaitez ou prévoyez allaiter
- vous avez ou avez eu une kératite herpétique (inflammation de la cornée causée par le virus *herpes simplex*)
- vos yeux sont sensibles à la lumière
- vous avez des problèmes de rein ou de foie
- vous présentez ou avez déjà présenté une inflammation de l'œil (uvéïte, iritis)

APO-LATANOPROST contient un agent de conservation qui peut être absorbé par les lentilles cornéennes et les colorer en brun. Vous pouvez remettre vos lentilles cornéennes 15 minutes après instillation du collyre.

Si vous utilisez plus d'une sorte de collyre, espacez d'au moins 5 minutes l'instillation des divers collyres.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Des études ont montré qu'un précipité (dépôt) peut se former si l'on mélange des gouttes oculaires contenant du thimérosal avec APO-LATANOPROST. Si vous devez utiliser ces deux types de médicaments, vous devez attendre au moins 5 minutes entre les instillations des deux produits.

APO-LATANOPROST peut être utilisé, uniquement sur la recommandation d'un médecin, en association avec d'autres produits ophtalmiques topiques afin de réduire davantage la pression intra-oculaire. En cas de traitement par association, il faut laisser s'écouler un intervalle d'au moins 5 minutes entre les instillations des médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte :

Instiller une goutte d'APO-LATANOPROST dans l'œil atteint (ou les deux) une fois par jour. Il vaut mieux faire l'application le soir.

Ne laissez pas l'embout du flacon toucher votre œil ou la région qui l'entoure, car il pourrait alors être contaminé par des bactéries pouvant causer des infections aux yeux. L'utilisation de collyre contaminé pourrait causer de graves lésions de l'œil, et même la cécité. En cas de problème quelconque des yeux, ou si vous devez subir une opération, contactez immédiatement votre médecin pour savoir si vous devez continuer d'utiliser le flacon de la même façon.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Si vous oubliez d'instiller la ou les gouttes à l'heure habituelle, attendez l'heure de la dose suivante. Si vous instillez trop de gouttes, vous risquez de ressentir une légère irritation dans l'œil.

APO-LATANOPROST n'est pas indiqué pour les enfants.

Comment utiliser correctement APO-LATANOPROST :

1. Lavez-vous les mains et installez-vous confortablement. Retirez vos lentilles cornéennes avant d'instiller le collyre.
2. Une fois le flacon ouvert, tenez-le dans une main en reposant le pouce sur le front ou sur le nez.
3. Utilisez l'index pour tirer doucement la paupière inférieure vers le bas, afin de créer une poche pour y déposer la goutte.
4. Pressez doucement le flacon, pour faire tomber une seule goutte dans la poche. Ne laissez pas l'extrémité du flacon toucher l'œil.
5. Fermez l'œil durant 2 ou 3 minutes.
6. Si le médecin vous a dit de traiter les deux yeux, répétez la même procédure pour l'autre œil. Continuez d'utiliser APO-LATANOPROST jusqu'à ce que le médecin vous dise d'arrêter.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, poursuivez le traitement en administrant la dose suivante le lendemain.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

APO-LATANOPROST peut changer la couleur de l'œil. Il peut rendre l'iris (la partie colorée de l'œil) plus brun. Cela survient surtout si l'iris est de couleur mixte : bleu et brun, gris et brun, vert et brun, ou jaune et brun. Si vous utilisez APO-LATANOPROST dans un seul œil, le changement de couleur de l'iris pourrait n'apparaître que dans l'œil traité. Ces changements peuvent être permanents.

APO-LATANOPROST peut également rendre les cils plus foncés, plus épais, plus longs et plus nombreux qu'avant. APO-LATANOPROST peut causer une irritation de l'œil en faisant pousser des cils mal orientés; consultez votre médecin si cela se produit. Très rarement, des personnes ayant utilisé APO-LATANOPROST un certain temps pourraient constater que leurs paupières deviennent plus foncées. Ces changements sont plus visibles lorsqu'on traite uniquement un œil. Les changements des cils sont réversibles après arrêt du traitement par APO-LATANOPROST. Le brunissement de la paupière pourrait être permanent.

En utilisant APO-LATANOPROST, vous pourriez avoir la sensation d'avoir quelque chose dans l'œil. L'œil pourrait devenir larmoyant et rouge. Comme avec tout collyre, si votre vue est embrouillée après avoir instillé les gouttes, attendez que cet effet disparaisse avant de conduire ou de faire fonctionner une machine. Quelques personnes traitées par APO-LATANOPROST ont vu apparaître une éruption cutanée.

Quelques personnes pourraient présenter des changements visuels, parfois associés à de la rougeur et de la douleur. Ces changements ne surviennent pas toujours juste après l'instillation des gouttes, mais, s'ils surviennent, vous pourriez avoir de la difficulté à lire ou à voir les petits détails. Ces effets sont peu probables, mais s'ils survenaient, cessez APO-LATANOPROST et contactez immédiatement votre médecin.

APO-LATANOPROST peut aussi causer les effets secondaires suivants.

Effets oculaires fréquents : sensation de brûlure et de picotements, vision trouble, yeux rouges, sensation de corps étranger, démangeaisons, augmentation de la pigmentation de l'iris, dommages ponctuels à la cornée, sécheresse des yeux, larmolement excessif, douleur oculaire, encroûtement de la paupière, paupière rouge et enflée, gêne/douleur de la paupière, photophobie (sensibilité des yeux à la lumière).

Effets oculaires peu fréquents : écoulement oculaire, diplopie (vision double), conjonctivite, iritis/uvéite (inflammation de l'intérieur de l'œil), assombrissement de l'épiderme palpébral (peau de la paupière).

Effets systémiques fréquents : infection des voies respiratoires supérieures/rhume/grippe, douleurs au niveau des muscles, des articulations, du dos et du thorax, angine de poitrine, éruptions ou réactions allergiques cutanées.

Avisez votre médecin (ou votre pharmacien) si vous constatez tout autre effet secondaire indésirable.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seule-ment pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Effets oculaires peu fréquents	Œdème maculaire : centre du champ visuel flou ou ondulé et modification de la perception des couleurs		*	
	Kératite herpétique infection et infestation de l'œil (vision trouble, douleur, rougeur, larmoiement, écoulement, sensibilité à la lumière)		*	
Effets systémiques peu fréquents	Asthme, aggravation de l'asthme, crises d'asthme aiguës et difficulté à respirer			*
	Réactions cutanées graves, y compris éruption et détérioration de la peau sur différentes parties du corps			*

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-LATANOPROST, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Avant ouverture du flacon, conserver APO-LATANOPROST au réfrigérateur (2-8 °C/36-46 °F), à l'abri de la lumière directe. Une fois le flacon ouvert, on peut conserver APO-LATANOPROST à température ambiante sans dépasser 25 °C. APO-LATANOPROST doit être utilisé dans les 6 semaines suivant l'ouverture du flacon. Jeter le flacon et/ou le contenu non utilisé après 6 semaines. Ne pas utiliser APO-LATANOPROST après la date de péremption inscrite sur le flacon.

Conserver tout médicament en lieu sûr, hors de portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES 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.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance puis en l'envoyant :**
 - **Par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789, ou**
 - **Par la poste au :**
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et le mode d'emploi sur la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document, ainsi que la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus auprès de DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9

Dernière révision : 09 octobre 2014.