

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-LATANOPROST

Solution ophtalmique de latanoprost
50 mcg/mL de latanoprost

Analogue de la prostaglandine F2 α

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date de révision :
30 août 2017

Numéro de contrôle : 207519

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
CONSERVATION ET STABILITÉ	10
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	10
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	11
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	11
ÉTUDES CLINIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
TOXICOLOGIE	16
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	26

^{Pr}**APO-LATANOPROST**

Solution ophtalmique de latanoprost à 50 mcg/mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Solution ophtalmique de latanoprost à 50 mcg/mL	Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique, ainsi que chlorure de benzalkonium en tant qu'agent de conservation.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-LATANOPROST (latanoprost) est indiqué pour réduire la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. APO-LATANOPROST peut également être employé pour réduire la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle fermé chronique ayant subi une iridotomie périphérique ou une iridoplastie au laser.

Se reporter aux sections suivantes : **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité avérée au chlorure de benzalkonium ou à tout autre ingrédient contenu dans le médicament.

Voir la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On a signalé que la solution ophtalmique de latanoprost entraîne des modifications des tissus pigmentés. Les changements les plus fréquemment rapportés ont été une accentuation de la pigmentation de l'iris, du tissu périorbitaire (paupière) et des cils ainsi qu'une modification des cils. On s'attend à ce que la pigmentation s'accroisse tant et aussi longtemps que la solution ophtalmique de latanoprost est administrée. Après l'arrêt du traitement par la solution

ophtalmique de latanoprost, la pigmentation accentuée de l'iris pourrait être permanente tandis que la pigmentation accentuée du tissu périorbitaire et des cils a été réversible chez certains patients. Les patients qui reçoivent un traitement doivent être avertis de la possibilité d'accentuation de la pigmentation. **Les effets de l'accentuation 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'accentuation de la pigmentation de l'œil traité et, par conséquent, d'une hétérochromie entre les deux yeux.

APO-LATANOPROST peut entraîner une augmentation progressive de la pigmentation de l'iris. Cet effet a été observé en particulier chez les patients ayant des yeux de couleur mixte (c.-à-d. bleu/gris et brun, vert et brun ou jaune et brun). Le changement de couleur est dû à la présence d'une forte concentration en mélanine dans les mélanocytes du stroma de l'iris plutôt qu'à une augmentation du nombre des mélanocytes. Ce changement peut n'apparaître clairement qu'au bout de plusieurs mois ou années. Dans les cas typiques, le pigment brun autour de la pupille peut s'étendre de manière concentrique de l'intérieur vers le bord externe de l'iris et l'ensemble ou des parties de l'iris peuvent apparaître plus bruns. Le traitement ne semble pas avoir modifié les nævi ni les éphélides de l'iris. Même si les patients présentant une accentuation visible de la pigmentation de l'iris peuvent poursuivre le traitement par APO-LATANOPROST, ils doivent néanmoins être examinés régulièrement.

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.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Le latanoprost n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique; il faut donc administrer ce produit avec prudence à ce type de patients.

Fonction visuelle

On a signalé des cas d'œdème maculaire, incluant l'œdème maculaire kystoïde, pendant le traitement par la solution ophtalmique de latanoprost, principalement chez des patients aphaques ou pseudophaques présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin et chez des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-LATANOPROST à ce type de patients.

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

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-LATANOPROST aux patients présentant des antécédents d'inflammation intraoculaire (iritis/uvéite) et il ne faut normalement pas l'administrer aux patients présentant une inflammation intraoculaire évolutive.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-LATANOPROST aux patients présentant des antécédents de kératite herpétique.

On doit éviter son emploi chez les patients qui sont atteints de kératite herpétique et chez ceux qui ont des antécédents de kératite herpétique récurrente spécifiquement associée à l'administration d'analogues des prostaglandines.

Des cas de kératite bactérienne associés à l'utilisation de contenants de doses multiples de produits ophtalmiques topiques ont été signalés. Ces contenants avaient été contaminés par inadvertance par des patients qui, dans la plupart des cas, présentaient une affection de la cornée ou une lésion de la surface 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 de APO-LATANOPROST et peuvent être remis 15 minutes après l'instillation des gouttes oculaires.

Fonction rénale

La solution ophtalmique de latanoprost n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance rénale; il faut donc administrer ce produit avec prudence à ce type de patients.

Fonction respiratoire

On ne dispose d'aucune expérience chez les patients souffrant d'asthme grave ou non maîtrisé. Ces patients doivent, par conséquent, être traités avec précaution tant que l'on ne dispose pas de données suffisantes (*voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*, Pharmacodynamie chez l'humain, pour obtenir des renseignements sur les patients souffrant d'asthme léger à modéré).

Fonction sexuelle et reproduction

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

Peau

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

APO-LATANOPROST peut entraîner une modification progressive des cils et du duvet sur la paupière de l'œil 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 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*). APO-LATANOPROST ne doit être utilisé pendant la grossesse que si l'avantage potentiel justifie le risque pour le fœtus.

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

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique de latanoprost chez l'enfant n'ont pas été établies.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

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

Au cours de 3 essais cliniques multicentriques, contrôlés contre une substance active, en double insu, d'une durée de 6 mois, les effets oculaires indésirables et les signes et symptômes oculaires signalés chez 5 à 15 % des patients traités par la solution ophtalmique de latanoprost consistaient en une vision trouble, une sensation de brûlure et de picotements, une hyperémie conjonctivale, une sensation de corps étranger, des démangeaisons, une augmentation de la pigmentation de l'iris et une kératopathie épithéliale punctiforme.

Une hyperémie conjonctivale locale a été observée, mais moins de 1 % des patients traités par la solution ophtalmique de latanoprost ont dû interrompre le traitement en raison d'une intolérance à cet effet secondaire.

En plus des effets secondaires et des signes et symptômes oculaires mentionnés ci-dessus, on a signalé les réactions suivantes chez 1 à 4 % des patients : sécheresse de l'œil, larmoiement excessif, douleur oculaire, enrouement de la paupière, œdème de la paupière, érythème de la paupière, gêne/douleur de la paupière et photophobie.

Les effets systémiques indésirables les plus souvent observés durant le traitement par la solution ophtalmique de latanoprost étaient des infections des voies respiratoires supérieures, le rhume et la grippe qui survenaient à un taux d'environ 4 %. Des douleurs au niveau des muscles, des articulations, du dos et du thorax, l'angine de poitrine et des éruptions et des réactions allergiques cutanées sont survenues à un taux de 1 à 2 % chacune.

Effets indésirables peu courants ($\leq 1\%$) 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 du médicament signalés après la commercialisation du produit

Des cas d'œdème maculaire, incluant l'œdème maculaire kystoïde, ont été signalés pendant le traitement par la solution ophtalmique de latanoprost, principalement chez des patients aphaques ou pseudophaques présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin et chez des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-LATANOPROST à ce type de patients. Après l'arrêt du traitement par la solution ophtalmique de latanoprost, l'acuité visuelle s'est améliorée, avec, dans certains cas, la nécessité d'administrer un traitement par corticostéroïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques.

Il a été observé que la solution ophtalmique de latanoprost rendait les cils plus foncés, plus épais et plus longs.

Parmi les cas spontanés qui ont été rapportés, citons de rares cas d'iritis et d'uvéïte ainsi que de très rares cas d'épiderme palpébral qui prenait une coloration plus foncée.

Les événements suivants, qui ont été choisis en raison de leur gravité, de leur fréquence, de leur rapport possible de cause à effet avec la solution ophtalmique de latanoprost ou d'une combinaison de ces facteurs, ont été signalés durant l'utilisation postcommerciale de la solution ophtalmique de latanoprost en pratique clinique et dans la littérature médicale : modifications des cils (cils plus longs et plus épais, pigmentation des cils, nombre accru de cils, duvet sur la paupière, cils recourbés ou mal orientés ce qui provoquait parfois une irritation aux yeux); épiderme de la paupière prenant une coloration plus foncée; modification du tissu périorbital et palpébral entraînant un creusement du sillon des paupières; inflammation intraoculaire (iritis/uvéïte); œdème maculaire, y compris un œdème maculaire kystoïde; œdème et érosions de la cornée; kyste de l'iris; pseudo-pemphigoïde de la conjonctive oculaire; réaction cutanée localisée sur la paupière; photophobie; nécrolyse épidermique toxique; infections et infestations (kératite herpétique); troubles du système nerveux central (étourdissements et céphalées). Ces événements ont été volontairement signalés par une population de patients dont le nombre est inconnu; il n'est donc pas possible d'en évaluer la fréquence. De rares cas d'asthme, d'aggravation de l'asthme, de crises d'asthme aiguës et de dyspnée ont été rapportés. Les cas de patients atteints d'asthme sont limités, mais le latanoprost ne s'est pas avéré affecter la fonction pulmonaire lorsqu'il était étudié chez un petit nombre de patients, traités par des stéroïdes, souffrant d'asthme modéré, ni la fonction pulmonaire, la réactivité des voies respiratoires ou la réactivité aux β_2 lorsqu'il était étudié chez un petit nombre de patients asthmatiques traités par des agents non stéroïdiens.

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

Des études *in vitro* ont montré que le mélange de gouttes oculaires contenant du thimérol avec la solution ophtalmique de latanoprost entraîne une précipitation. Si le patient doit utiliser ces médicaments, il doit laisser s'écouler au moins 5 minutes entre chaque administration de médicament.

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 (latanoprost) le soir.

Posologie recommandée et réglage posologique

La posologie recommandée pour l'adulte, y compris le sujet âgé (au-delà de 60 ans), est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteints, une fois par jour.

La dose de APO-LATANOPROST ne doit pas être administrée plus d'une fois par jour, car on a observé que l'administration fréquente diminue son effet de réduction de la PIO. Chez l'humain, la réduction de la PIO commence environ 3 ou 4 heures après l'administration, et l'effet maximal est atteint au bout de 8 à 12 heures. Cette réduction de la pression se maintient pendant au moins 24 heures.

Dose oubliée

Si le patient oublie une administration, il doit poursuivre le traitement en administrant la dose suivante le lendemain.

Administration

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

Utilisation en même temps que d'autres médicaments

APO-LATANOPROST peut être utilisé en association avec d'autres produits ophtalmiques topiques afin de réduire davantage la pression intraoculaire. En cas de traitement par association, il faut laisser s'écouler un intervalle d'au moins 5 minutes entre l'administration de chacun des médicaments.

SURDOSAGE

Mises à part l'irritation oculaire et l'hyperémie conjonctivale ou épisclérale, on ne connaît pas d'autres effets secondaires oculaires associés à l'administration de fortes doses de latanoprost. La perfusion intraveineuse à un débit allant jusqu'à 3 mcg/kg à des volontaires en bonne santé a produit des concentrations plasmatiques moyennes 200 fois plus élevées que celles observées au cours du traitement clinique et n'a entraîné aucun effet indésirable. Des doses de 5,5 à 10 mcg/kg ont provoqué des douleurs abdominales, des étourdissements, de la fatigue, des bouffées de chaleur, des nausées et une transpiration excessive.

Chez le singe, le latanoprost a été perfusé par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 500 mcg/kg sans entraîner d'effet majeur sur le système cardiovasculaire, mais cette administration a été associée à une bronchoconstriction transitoire. Cependant, chez les patients souffrant d'asthme bronchique, 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 APO-LATANOPROST, le traitement doit être symptomatique.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

APO-LATANOPROST (latanoprost), analogue de la prostaglandine F2 α (ester isopropylique de la 13,14-dihydro-17-phényle-18,19,20-trinor-PGF2 α), est un agoniste sélectif des récepteurs prostanoïdes FP, qui réduit la pression intraoculaire en augmentant le débit d'élimination de l'humeur aqueuse. Des études menées chez l'animal et chez l'humain indiquent que le principal mode d'action de ce produit est l'accroissement du débit uvéoscléral.

Le glaucome est une maladie caractérisée par des lésions du nerf optique et une perte correspondante du champ visuel. L'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) en est le principal facteur de risque. Toutefois, des troubles du débit sanguin peuvent également jouer un rôle important dans certains cas. En cas d'hypertension oculaire, le patient peut présenter une augmentation de la PIO sans modification du champ visuel ni lésion du nerf optique.

Pharmacocinétique

APO-LATANOPROST est une solution aqueuse stérile, isotonique et tamponnée à un pH d'environ 6,7.

Chaque millilitre contient 50 mcg de latanoprost; le produit se présente sous la forme d'une huile incolore ou légèrement jaune. Le latanoprost est un bioprécurseur, sous forme d'ester d'isopropyle, qui est bien absorbé par la cornée; dès son arrivée dans l'humeur aqueuse, il est rapidement et complètement hydrolysé en un acide biologiquement actif. Des études chez l'humain montrent que le pic de concentration dans l'humeur aqueuse est atteint environ deux heures après administration topique.

Après administration topique à des singes, le latanoprost est principalement distribué dans le segment antérieur de l'œil, dans la conjonctive et dans les paupières, les quantités atteignant le

segment postérieur étant infinitésimales. La réduction de la PIO suivant l'administration topique d'une dose unique à l'humain s'amorce au bout d'environ 3 ou 4 heures, et l'effet maximal est atteint au bout de 8 à 12 heures. Cette réduction persiste au moins 24 heures.

L'acide issu du latanoprost n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. La clairance plasmatique est rapide et a lieu dans le foie. Chez l'humain, la demi-vie plasmatique de l'acide biologiquement actif est d'environ 17 minutes. Au cours des études sur l'animal, les deux principaux métabolites étaient les métabolites 1,2-dinor et 1,2,3,4-tétranor de latanoprost dont l'activité biologique est faible, voire nulle, et qui sont excrétés principalement dans l'urine.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Avant l'ouverture du flacon, le conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à l'abri de la lumière. Durant le transport, le flacon peut être conservé à une température maximale de 40 °C (104 °F) pour une période ne dépassant pas 8 jours. Une fois le flacon ouvert, celui-ci peut être conservé à la température ambiante (jusqu'à 25 °C), pendant un maximum de six semaines. Éviter le gel.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-LATANOPROST (latanoprost) est une solution aqueuse stérile, isotonique, tamponnée renfermant 50 mcg/mL de latanoprost. Une goutte renferme environ 1,5 mcg de latanoprost. APO-LATANOPROST est destiné à l'administration topique sur l'œil.

APO-LATANOPROST est présenté dans un flacon distributeur ophtalmique de 5 mL muni d'un compte-goutte, d'un bouchon vissé et d'un anneau inviolable.

Chaque flacon contient 2,5 mL de APO-LATANOPROST, correspondant à environ 80 gouttes de solution.

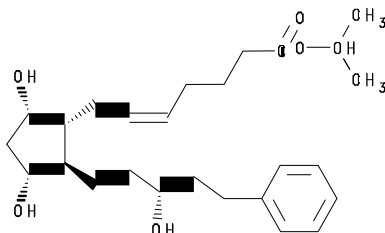
Chaque mL de APO-LATANOPROST contient 50 mcg de latanoprost, ainsi que les ingrédients inactifs suivants : dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et chlorure de benzalkonium comme agent de conservation. APO-LATANOPROST est tamponné à un pH d'environ 6,7 par l'hydroxyde de sodium et/ou l'acide chlorhydrique. Il est isotonique au liquide lacrymal.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	Latanoprost
Nom chimique :	1) Isopropyl-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl]-5-heptenoate 2) (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl]-5-heptenoic acid 1-methylethylester
Numéro CAS :	130209-82-4
Formule moléculaire et poids moléculaire :	$C_{26}H_{40}O_5$ et 432,58 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques

Présentation physique :	Huile incolore ou légèrement jaune.
Solubilité	Très soluble dans l'acétonitrile et aisément soluble dans l'acétone, l'éthanol, l'acétate d'éthyle, l'isopropanol, le méthanol et l'octanol, et pratiquement insoluble dans l'eau.

ÉTUDES CLINIQUES

Dans le cadre de cinq essais cliniques contrôlés, d'une durée maximale de 6 mois, la réduction de la PIO a été évaluée chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire traités par la solution ophtalmique de latanoprost à raison d'une fois par jour ou par le timolol à raison de deux fois par jour. La PIO moyenne de départ (mmHg) enregistrée au cours de ces études variait entre 23,1 et 29,9 et 23,1 et 28,7 pour les groupes traités par la solution ophtalmique de latanoprost et le timolol, respectivement. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

Réduction de la PIO (mmHg) chez des patients traités par la SOLUTION OPHTALMIQUE DE LATANOPROST comparativement à ceux recevant le timolol*

Étude (No de réf.)	Nombre de patients		PIO - valeur initiale mmHg		Variation par rapport aux valeurs initiales mmHg (%)**		Comparaison des groupes de traitement (Valeur <i>p</i>)
	Solution ophtalmique de latanoprost	Timolol	Solution ophtalmique de latanoprost	Timolol	Solution ophtalmique de 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 (17,8)	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 selon le principe de l'intention de traiter, à l'exception de l'étude 5 qui évaluait les données de patients ayant terminé l'étude.

** Valeurs de PIO moyenne diurne (moyenne de 3 lectures différentes enregistrées durant le jour) utilisées dans les études 1 à 4. Valeurs de PIO moyenne le matin, représentant les valeurs minimales pour les deux traitements, utilisées dans l'étude 5.

Au cours des études portant sur la solution ophtalmique de latanoprost, d'une durée maximale de 24 mois, aucun écart à long terme au plan de la réduction de la PIO n'a été observé; la réduction moyenne de la PIO diurne est demeurée constante chez les patients traités pendant une durée maximale de 24 mois.

Des résultats comparables ont été obtenus au cours d'un essai clinique de phase III d'une durée de 3 mois menée auprès d'une population asiatique souffrant de glaucome à angle fermé chronique; 137 patients ont reçu du latanoprost 1 fois par jour et 138 autres, du timolol 2 fois par jour. La réduction de la PIO s'est chiffrée à 30 % dans le groupe latanoprost et à 20 % dans le groupe timolol, où les PIO initiales moyennes étaient de 25,2 mmHg et de 25,9 mmHg, respectivement. La différence entre les 2 groupes pour ce qui est de la réduction de la PIO était représentée par la valeur $p < 0,001$. Les bienfaits observés chez les patients traités par le latanoprost n'étaient pas fonction du degré de fermeture de l'angle.

Une étude d'innocuité prospective sans insu d'une durée de 3 ans, avec une phase de prolongement de 2 ans a été menée en vue d'évaluer la progression de l'augmentation de la pigmentation de l'iris suite à l'emploi continu de solution ophtalmique de latanoprost une fois par jour à titre de traitement adjuvant chez 519 patients souffrant de glaucome à angle ouvert. L'analyse reposait sur une population de cas en

observation composée de 380 patients qui ont poursuivi le traitement durant la phase de prolongement de l'étude.

Les résultats ont montré que l'apparition de la pigmentation accentuée de l'iris est survenue au cours de la première année de traitement chez la majorité des patients qui avaient présenté une accentuation visible de la pigmentation de l'iris. Les patients ont continué à montrer des signes de pigmentation accentuée de l'iris tout au long des cinq années de l'étude. L'observation des cas de pigmentation accentuée de l'iris n'a pas eu d'effet sur l'incidence, la nature ou la gravité des effets indésirables (autres que l'augmentation de la pigmentation de l'iris) signalés au cours de l'étude. Dans le cadre de cette étude, la réduction de la PIO était comparable, qu'il y ait eu ou non accentuation de la pigmentation de l'iris.

Des essais cliniques ont démontré que le latanoprost n'a pas d'effet important sur la production d'humeur aqueuse et n'en a aucun sur la barrière sang-humeur aqueuse. Chez le singe et aux doses cliniques, le latanoprost n'a qu'un effet négligeable ou nul sur la circulation sanguine intraoculaire. Cependant, on a parfois constaté une hyperémie conjonctivale ou épisclérale légère ou modérée après l'administration topique.

Le latanoprost n'a pas entraîné de fuite de fluorescéine dans le segment postérieur des yeux pseudophaques d'hommes, au cours de traitements de courte durée.

Des essais cliniques de phase II ont également démontré que la solution ophtalmique de latanoprost est efficace en association avec d'autres médicaments antiglaucomeux. L'effet de réduction de la PIO de la solution ophtalmique de latanoprost est additif à celui des antagonistes bêta-adrénergiques (timolol), des agonistes adrénergiques (dipivéfrine, épinéphrine), des agonistes cholinergiques (pilocarpine) et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie chez l'animal

On a démontré que le latanoprost permet de réduire la PIO chez des primates, avec une irritation aiguë minime de l'œil. Les résultats d'études montrent qu'il existe une grande variation 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 - L'administration topique de doses de 0,3 à 3 mcg/œil chez le chat diminue très peu la PIO. Chez le macaque de Buffon, des doses topiques de 1 à 9,5 mcg ont entraîné des réductions de la PIO proportionnelles à la dose. Le début de l'effet était lent, avec une réduction maximale entre 4 et 6 heures après l'administration. L'administration répétée de 1 à 3 mcg de latanoprost, une fois par jour pendant 5 jours, a permis de diminuer efficacement la PIO.

Dynamique de l'humeur aqueuse : mode d'action - L'effet du traitement topique par le latanoprost sur la dynamique de l'humeur aqueuse a été étudié chez le macaque de Buffon. Le latanoprost (3 µg) a été appliqué une fois par jour pendant 5 jours et, au cinquième jour, la dynamique de l'humeur aqueuse a été déterminée en utilisant l'albumine marquée à l'iode comme traceur. Dans la même expérimentation, la circulation de l'humeur était mesurée à l'aide de perfusion à deux niveaux constants de pression. Le latanoprost a permis d'augmenter le débit uvéoscléral d'environ 50 % alors que le débit trabéculaire et la

circulation de l'humeur n'étaient pas modifiés. Le débit total tendait à augmenter. Il semble donc que le principal mécanisme de réduction de la PIO après un traitement par le latanoprost réside en une augmentation du débit uvéoscléral de l'humeur aqueuse. Ces résultats sont conformes à ceux des études précédentes sur la PGF_{2α}-IE qui montraient le même mécanisme de réduction de la PIO.

Autres effets pharmacologiques sur l'œil - Chez le chat, le latanoprost a un effet constrictor de la pupille marqué. L'application topique de 0,3 à 3 µg entraîne une diminution du diamètre de la pupille proportionnelle à la dose avec une réponse maximale 2 ou 3 heures après l'administration. L'effet myotique observé chez le chat et le chien résulte très probablement de l'action directe sur les récepteurs des prostaglandines du muscle sphinctérien de l'iris. Chez le macaque de Buffon, on n'a pas observé de myosis, mais une légère dilatation de la pupille, après un traitement par le latanoprost et, dans des études cliniques, aucune modification du diamètre de la pupille n'a été observée pendant le traitement par le latanoprost. La différence entre les espèces est probablement due à la variation de répartition des récepteurs des prostaglandines.

Effets sur la résistance des voies aériennes - La résistance des voies aériennes a été estimée par la différence de pression intrathoracique entre l'inspiration et l'expiration. Aux deux doses les plus élevées (2 mcg/kg et 6 mcg/kg, c'est-à-dire 50 et 150 fois la dose clinique respectivement), on a observé une augmentation de la pression différentielle et de la fréquence respiratoire. Le débit sanguin pulmonaire avait quant à lui diminué après l'administration de ces deux doses les plus élevées. Ces phénomènes indiquent vraisemblablement un certain degré de constriction de l'arbre bronchique bien que des études sur des animaux non anesthésiés (voir ci-après) n'aient montré qu'un faible effet.

Effets cardiovasculaires et pulmonaires - On a également évalué les effets de l'administration intraveineuse de latanoprost sur les systèmes cardiovasculaire et pulmonaire chez le macaque de Buffon non anesthésié. Deux 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 traitement par le latanoprost n'avait en général pas d'effets réguliers sur la pression artérielle, mais on notait une accélération de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose chez 2 animaux sur 4. Une accélération de la fréquence respiratoire proportionnelle à la dose a été observée chez les 4 animaux après le traitement par le latanoprost. À la dose la plus élevée, la fréquence respiratoire avait presque doublé, mais les animaux ne présentaient pas de signe de dyspnée. Aucune modification régulière, proportionnelle à la dose, n'a pu être notée sur l'ECG, mais des changements mineurs de la forme des ondes électrocardiographiques ont été enregistrés chez 3 des 4 animaux après administration des doses de 100 et 500 µg/kg (2 500 à 12 500 fois la dose clinique). Des changements mineurs de l'ECG étaient également présents après administration de l'excipient seul.

Les effets cardiovasculaires après une injection intraveineuse de latanoprost ont été étudiés chez des macaques de Buffon sous anesthésie au pentobarbital. Le latanoprost était administré à des doses progressives (0,6, 2 et 6 µg/kg de poids corporel), la dose la plus faible correspondant à environ 15 fois la dose clinique indiquée pour l'œil (~0,04 µg/kg de poids corporel). À la dose la plus élevée (150 fois la dose clinique), le latanoprost a induit une augmentation transitoire de la pression artérielle et un accroissement de 30 % du débit cardiaque. Les débits sanguins régionaux ont été déterminés par microsphères radioactives et on n'a détecté que des modifications mineures dans la plupart des organes. Une augmentation marquée du débit sanguin n'a été détectée dans les lobes cérébraux temporaux, pariétaux et frontaux qu'avec la dose la plus élevée de latanoprost. L'effet sur le débit sanguin coronarien consistait en un accroissement proportionnel à la dose. Le latanoprost n'a pas eu d'effet significatif sur le

débit sanguin rénal. On peut en conclure qu'il est peu probable que l'administration topique de latanoprost dans l'œil entraîne un effet cardiovasculaire systémique.

Pharmacodynamie chez l'humain

On a effectué une étude en double insu sur 20 volontaires normaux et 20 patients présentant une hypertension oculaire et traités par une instillation de latanoprost à 60 mcg/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 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mmHg}$ dans les yeux normaux et de 0,20 à 0,26 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mmHg}$ 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.

Toris et coll. (1993) ont rapporté les résultats d'un essai de détermination du flux uvéoscléral par une technique indirecte sur l'œil humain et ont conclu que l'augmentation du débit uvéoscléral constituait le principal mécanisme d'action chez l'humain.

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 unique quotidienne de latanoprost à 50 mcg/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'œil 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.

Dans une étude, 12 sujets volontaires en bonne santé et 11 patients asthmatiques, 6 hommes et 5 femmes dans chaque groupe, ont reçu trois doses de latanoprost à concentrations progressives de 35, 115 et 350 mcg/mL dans chaque œil. Aucun effet défavorable sur les paramètres respiratoires mesurés dans les deux groupes (une femme a été exclue de l'étude) n'a été observé. De plus, le latanoprost ne s'est pas avéré affecter la fonction pulmonaire lorsqu'il était étudié chez un petit nombre de patients souffrant d'asthme modéré, traités par des stéroïdes.

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 mcg de latanoprost marqué en goutte oculaire ou 210 mcg 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 radiomarké 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 œil; tous recevaient le médicament à une concentration de 50 mcg/mL, ce qui correspond à une dose de latanoprost d'environ 1,5 mcg ou 3 mcg si on considère que chaque goutte était totalement absorbée par l'œil. 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 mcg et un recevant 1,5 mcg). 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 radiomarké et visant à déterminer les concentrations plasmatiques maximales.

TOXICOLOGIE

Les études toxicologiques menées sur la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe indiquent que le latanoprost possède un indice thérapeutique élevé en ce qui concerne les effets secondaires systémiques. On s'attend à ce que la dose clinique maximale soit de 1,5 mcg/œil/jour.

Toxicité d'une dose unique

La toxicité d'une dose unique, orale et intraveineuse (i.v.) 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 mcg/mL et la dose maximale injectée de 2 mg/kg, soit environ 50 000 fois la dose clinique. Aucun cas de décès n'a été observé. Pour l'étude de la toxicité d'une dose orale unique, on a utilisé une solution huileuse de latanoprost afin d'obtenir une concentration plus élevée. La dose administrée la plus élevée, soit 50 mg/kg (approximativement 1 million de fois la dose clinique), n'a induit aucun symptôme toxique. Au cours d'une étude de toxicité d'une dose administrée par voie intraveineuse à des chiens, aucun décès n'est survenu à des doses de 170, 340 ou 680 mcg/kg. Les signes cliniques observés étaient similaires à ceux rapportés après l'administration de la PGF_{2α}.

Toxicité de doses multiples

Administration topique dans l'œil - L'effet de l'administration quotidienne de la formulation topique de latanoprost sur l'œil a été étudié en subaigu chez le lapin (4 semaines) et en chronique chez le lapin, le macaque de Buffon (12 mois) et les singes rhésus (24 mois).

Études chez le lapin - Dans cette étude, les gouttes oculaires à base de latanoprost étaient administrées deux fois par jour pendant un total de 4 semaines consécutives au lapin Fauve de Bourgogne (pigmenté), les doses par administration étant de 0, 1, 5 et 25 µg. Les doses quotidiennes totales étaient de 0, 2, 10 et 50 µg/œil. Un œil était traité, tandis que l'autre servait de témoin. Aucun cas d'irritation oculaire locale ni d'effet du traitement sur les réflexes pupillaires et cornéens n'a été observé. On n'a observé aucune modification clinique à l'examen ophtalmologique ni aucune toxicologie significative à l'étude des paramètres cliniques pathologiques. Aucune modification macroscopique ou microscopique liée au traitement n'a été relevée.

Dans une étude de 52 semaines sur le lapin hollandais ceinturé, 4 groupes de 10 lapins de chaque sexe ont reçu du latanoprost à raison de 0, 10, 30 et 100 µg /jour en deux administrations oculaires par jour. Les gouttes oculaires de latanoprost ou l'excipient étaient instillés dans le sac conjonctival. Les animaux témoins recevaient l'excipient dans l'œil droit seulement. Les animaux traités recevaient la formulation à tester dans l'œil droit et la même quantité d'excipient dans l'œil gauche. Des examens ophtalmoscopiques, tonométriques et pachymétriques ont été effectués chez tous les animaux avant le traitement, puis aux semaines 14, 25 et 51. Aucun signe d'irritation locale, de toxicité oculaire ou systémique ni de modification de la pigmentation de l'iris n'a été observé. On a noté un léger érythème transitoire et des variations équivoques de la pression intraoculaire. Aucune modification macroscopique ou microscopique liée au traitement n'a été mise en évidence.

Études chez le singe - Deux études de 12 mois sur l'administration topique oculaire de latanoprost ont porté sur des macaques de Buffon. Dans la première, des macaques sauvages ont été divisés en 4 groupes recevant respectivement 0, 20, 50 et 100 µg/jour en deux administrations topiques. Les animaux traités recevaient la solution de latanoprost dans l'œil droit et l'excipient correspondant dans l'œil gauche. Pendant l'étude, certains animaux ont présenté une accentuation de la pigmentation de l'iris et un élargissement de la fente palpébrale; le protocole de l'étude a, par conséquent, été légèrement modifié. Ces changements ont commencé à apparaître chez certains animaux après 2 ou 3 mois de traitement. À la fin de la période de traitement, deux mâles et une femelle traités ont vu leur traitement interrompu pendant 183 jours (26 semaines); chez une femelle, le traitement a été interrompu à 156 jours afin d'évaluer la disparition des modifications oculaires (pigmentation de l'iris et effets sur les paupières), et ce, jusqu'à la fin de la période de traitement des autres animaux (53 semaines). Aucun signe de toxicité lié au traitement, quelle que soit la dose, n'a été observé. Les seuls signes liés au traitement consistaient en des modifications réversibles de l'aspect de la fente palpébrale et en une accentuation irréversible de la pigmentation de l'iris. Ces modifications ont été attribuées à l'action pharmacologique du latanoprost et on n'a pu établir de relation de cause à effet nette avec le traitement, qu'il s'agisse de l'intensité ou de la fréquence de ces modifications. À l'examen microscopique, on n'a observé aucune anomalie pathologique des tissus intra ou extra-oculaires. On notait une plus forte pigmentation des mélanocytes du stroma iridien, mais leur morphologie cellulaire était normale. Ces résultats ont ensuite été confirmés par des études morphologiques plus approfondies des yeux des macaques de Buffon traités et témoins.

Dans une étude de 52 semaines portant sur des macaques de Buffon domestiqués, des doses plus faibles que celles mentionnées ci-dessus ont été utilisées, étant donné que des études cliniques avaient indiqué que la dose humaine maximale serait de 1 ou 2 µg/œil/jour. Cette étude reposait sur le même protocole que la précédente. Deux groupes de 5 animaux de chaque sexe étaient traités par 2 et 6 µg/jour, à raison de deux applications quotidiennes. Six singes servaient de témoins et ne recevaient que l'excipient. Dans cette étude, on n'a pas non plus observé de signe de toxicité lié au traitement, quelle que soit la dose. Les seuls signes liés au traitement étaient les mêmes modifications ophtalmologiques au niveau de l'œil

traité que celles décrites ci-dessus. Il s'agissait d'un changement d'aspect de la fente palpébrale (un mâle à la dose de 6 mcg/œil/jour) et d'une légère accentuation de la pigmentation de l'iris chez la majorité des animaux. Avec les doses plus faibles, les modifications sont apparues plus tardivement, en général entre le 6^e et le 12^e mois de traitement.

Une autre étude à long terme a porté sur des singes rhésus d'élevage domestiqués. Il s'agissait d'évaluer la toxicité du latanoprost après une administration oculaire biquotidienne pendant 104 semaines consécutives avec sacrifice d'une partie de la population au bout de 52 semaines de traitement. Afin d'évaluer la régression des signes de toxicité, certains animaux traités pendant 52 semaines n'ont reçu aucun traitement pendant une période de 2 ans. Les singes ont été divisés en 4 groupes recevant 0, 1, 3 ou 10 mcg en deux administrations quotidiennes (c'est-à-dire 0, 2, 6 ou 20 mcg/jour). Aucun signe de toxicité lié au traitement n'a été observé, quelle que soit la dose. Le seul effet lié au traitement consistait en des changements ophtalmiques locaux de l'œil traité, ce qui confirme les observations faites sur les macaques de Buffon, à savoir un léger élargissement de la fente palpébrale proportionnel à la dose et réversible (6 et 20 mcg/jour) et une faible augmentation de la pigmentation de l'iris chez certains animaux (à toutes les doses) sans que cet effet se soit révélé proportionnel à la dose en termes de fréquence et d'intensité; son délai d'apparition semblait toutefois fonction de la dose administrée. Au cours de la seconde année de traitement, des nouveaux cas de pigmentation n'ont été observés que chez les animaux recevant une forte dose. L'examen microscopique a révélé une légère augmentation de la fréquence et de l'importance des modifications chez les animaux recevant 6 et 20 mcg/jour. Le stroma iridien présentait une plus forte pigmentation des cellules pigmentaires, mais sans modification morphologique. Il n'y avait aucun signe d'augmentation du nombre de cellules pigmentaires dans le stroma iridien. Ces modifications ont été attribuées à l'action pharmacologique du latanoprost, étant donné qu'aucune altération pathologique n'a été observée dans les tissus intra ou extraoculaires.

Pigmentation de l'iris - Un certain nombre d'études ont été effectuées dans le but d'élucider le mécanisme par lequel le latanoprost induit la pigmentation de l'iris. Il est à noter que les prostaglandines naturelles, telles que la PGF_{2α} et la PGE₂, accentuent également la pigmentation de l'iris. Il s'agit là d'un effet de classe des prostaglandines. Il a été démontré que les mélanocytes de l'iris humain contiennent des récepteurs FP sur leur membrane cellulaire, et comme le latanoprost est un agoniste très sélectif des récepteurs FP, on peut supposer que son effet passe par les récepteurs FP dans les mélanocytes. Le latanoprost ne se lie qu'à une très petite quantité de mélanine.

Une étude morphométrique, faisant partie d'études de toxicité à long terme sur le singe, a démontré qu'il n'y a pas eu d'augmentation du nombre de mélanocytes iridiens dans les yeux traités par rapport aux yeux témoins. Une augmentation de la pigmentation de l'iris induite par le latanoprost chez des lapins ayant subi une sympathectomie n'était pas 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. Par ailleurs, on n'a pas observé de capture de 5-bromodésoxyuridine (5-BrU) ou de thymidine tritiée par des mélanocytes incubés avec de l'acide de latanoprost, ce qui indique nettement qu'il n'y a pas eu de synthèse d'ADN induite par l'exposition au latanoprost. De plus, 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 que le latanoprost n'accroît 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 démontrent clairement que le latanoprost n'a pas d'effet prolifératif sur les mélanocytes oculaires.

L'effet mélanogénique du latanoprost a fait l'objet de plusieurs études. Il a été démontré que le contenu en eumélanine (mélanine brune physiologique) du stroma iridien augmente significativement pendant le traitement de macaques de Buffon par le latanoprost tandis que la phéomélanine (mélanine jaunâtre contenant de la cystéine), contenue principalement dans l'iris, n'a pas été affectée par le traitement. Comme la phéomélanine ne peut être convertie en eumélanine, on ne peut que conclure à une synthèse nouvelle de celle-ci.

Une analyse morphométrique des mélanocytes iridiens de singes rhésus traités pendant deux ans par du latanoprost a montré qu'on observait une augmentation du nombre de mélanosomes et un agrandissement de la zone recouverte de mélanosomes cytoplasmiques de l'œil traité par rapport à l'œil controlatéral qui servait de témoin.

Le latanoprost s'est avéré augmenter la transcription de la tyrosinase, l'étape limitante dans la biosynthèse de la mélanine, dans des mélanocytes iridiens *in vivo* de singes ainsi que dans des mélanocytes humains en culture provenant d'iris de couleur mixte (noisette) et bruns. Par ailleurs, ces résultats laissent entendre que la transcription basale de la tyrosinase pourrait être importante – que le traitement au latanoprost conduise ou non à une augmentation de l'expression de la tyrosinase – et que le latanoprost contribue probablement à la variabilité de la modification de la pigmentation de l'iris induite par le latanoprost. Ceci pourrait expliquer la raison pour laquelle l'accentuation de la pigmentation chez les personnes aux yeux bleus pendant le traitement par le latanoprost est rare ou survient très lentement.

Le latanoprost n'a pas d'effet mélanogénique sur les mélanocytes dans l'épithélium pigmentaire de l'iris et de la rétine de l'œil du singe.

Les données dont on dispose démontrent que le latanoprost induit la mélanogenèse et, par conséquent, augmente le contenu des mélanocytes iridiens en mélanine et que les changements prolifératifs ne se produisent pas pendant la pigmentation. On considère comme peu probable que la diminution du catabolisme de la mélanine des mélanocytes iridiens soit à l'origine de l'accentuation de la pigmentation de l'iris induite par le latanoprost étant donné que le catabolisme de la mélanine des mélanocytes iridiens est probablement inexistant ou très faible.

Des examens ultrastructuraux et au microscope classique de spécimens humains prélevés par iridectomie et trabéculotomie ont démontré que la modification de la pigmentation induite par le latanoprost n'est associée à aucun changement prolifératif, inflammatoire ou dégénératif des iris traités au latanoprost ou de l'hypermélanisation dans le réseau trabéculaire.

Administration répétée de doses orales - On a procédé à une administration orale subchronique de latanoprost chez des souris et des rats à l'aide de latanoprost dissous dans une solution saline ou huileuse (huile neutre TG/10). Étant donné la faible solubilité aqueuse du latanoprost, la dose maximale dans la solution saline était de 200 µg/kg/jour (environ 5 000 fois la dose clinique) et celle dans la solution huileuse, de 10 mg/kg/jour (environ 250 000 fois la dose clinique). L'étude a duré 28 jours chez les souris et 13 semaines chez les rats. Aucun effet toxique n'a été observé.

Administration répétée de doses intraveineuses - Les études ont été effectuées chez des rats et des chiens, la durée du traitement ayant été de 4 et de 13 semaines pour chaque espèce. Le latanoprost était dissous dans une solution saline; pour les rats (traitement de 4 semaines), les doses injectées étaient de 1, 10, 100 et 340 µg/kg/jour; pour les rats (traitement de 13 semaines), elles étaient de 5, 35 et

250 µg/kg/jour. On a observé certains cas de décès chez les rats ayant reçu des doses intraveineuses de 250 µg/kg/jour (> 5 000 fois la dose clinique par rapport au poids corporel). Les décès étaient probablement dus à des effets cardiovasculaires aigus.

Dans l'étude de détermination de la dose, d'une durée de 4 semaines, chez le chien, avec des doses de 1, 10, 100 et 340 µg/kg/jour, les doses de 100 et 340 µg/kg ont provoqué des vomissements, une hypersalivation et un myosis. Les doses choisies pour l'étude de 13 semaines étaient de 1, 10 et 100 µg/kg/jour. Une hypersalivation et un myosis ont été observés aux doses de 10 et de 100 µg/kg/jour, et des vomissements à la dose de 100 mcg/kg. Aucune modification pathologique n'a été notée. Il est apparu que la dose de 250 µg/kg/jour entraîne certains décès suite à des effets cardiovasculaires chez le rat. Ces fortes doses dépassent de loin (5 000 à 10 000 fois) la dose clinique.

Reproduction et tératologie

Dans le but d'examiner les effets indésirables possibles sur la reproduction, le latanoprost a été administré par voie intraveineuse à des rats et des rates avant et pendant la gestation afin d'étudier ses effets sur la fertilité, la tératologie et le développement péri et postnatal. Toutes les études ont été effectuées avec injection intraveineuse de latanoprost, étant donné qu'on considérait que cette voie d'administration aboutissait à l'exposition systémique maximale. La durée d'administration du latanoprost a été choisie de manière à couvrir toutes les périodes d'activité reproductive/de fertilité, d'embryogenèse et de développement péri et postnatal, dont on sait qu'elles sont sensibles aux effets des médicaments dans les espèces. Les doses ont été choisies sur la base des études de détermination des éventails posologiques effectuées sur des rats et des lapins et d'après les résultats préliminaires d'études de toxicité systémique chez le rat.

La fertilité et les performances reproductives générales n'étaient pas affectées chez les rates ni chez les rats. Dans l'étude de détermination des éventails posologiques pour ce qui est de la toxicité péri et postnatale, la mortalité des ratons était accrue dans les groupes recevant au moins 10 µg/kg et cet effet était particulièrement marqué dans le groupe recevant 100 µg/kg/jour. La forte dose choisie dans la principale étude sur le développement péri et postnatal chez le rat était de 10 µg/kg. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence d'effets liés au traitement sur le développement péri et postnatal aux différentes doses de latanoprost choisies (1 à 10 µg/kg/jour).

Dans l'étude sur l'embryotoxicité chez le rat, on n'a pas observé d'effet embryotoxique aux doses de latanoprost choisies (5, 50 et 250 µg/kg/jour). Toutefois, le latanoprost a induit une mortalité embryonnaire chez le lapin à des doses dépassant 5 µg/kg/jour. La dose de 5 µg/kg/jour a provoqué une légère augmentation du taux de résorption fœtale et a été choisie comme dose forte dans l'étude principale. Cette dose a entraîné une toxicité embryofœtale significative caractérisée par une augmentation de l'incidence de résorption tardive et de fausse couche et par une diminution du poids du fœtus. On n'a pas constaté de toxicité embryofœtale régulière pour les doses faibles (0,2 µg/kg/jour) et intermédiaire (1 µg/kg/jour). Les effets sur le développement fœtal sont probablement dus à une action lutéolytique prononcée chez la lapine, action qui a été décrite comme propriété pharmacologique de la prostaglandine F_{2α} et de ses analogues et qui a été rapportée dans plusieurs articles de recherche et de revue de la littérature.

Le passage à travers la barrière placentaire et l'excrétion dans le lait ont été étudiés chez la rate. Les concentrations de radioactivité provenant du latanoprost et du PhXA85 (acide de latanoprost) ont été

mesurées dans le plasma et le lait. La concentration de radioactivité a été dosée dans des tissus après une administration intraveineuse unique de latanoprost marqué au tritium à la dose de 200 mcg/kg à des rates gravides ou en période d'allaitement. Au 12^e jour de gestation, la concentration de latanoprost radioactif dans le fœtus était de 0,00006 % de la dose à 1 heure. La valeur de la radioactivité à 24 heures chez le fœtus était en deçà de la limite de détection. Au 18^e jour de gestation, la concentration de latanoprost radioactif chez le fœtus était de 0,018 % (à 1 heure) et de 0,005 % (à 4 heures). Ici non plus, la radioactivité n'était pas mesurable à 24 heures. Dans le lait, la concentration de latanoprost radioactif diminuait plus lentement que dans le plasma. Sur les faibles taux restant dans le lait à 2 heures et à 8 heures, seulement 5,5 % et 15 %, respectivement, étaient sous forme d'acide de latanoprost. Des métabolites plus polaires constituaient le reste de la radioactivité dans le lait.

Mutagénicité

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

Le potentiel mutagène *in vitro* a été étudié 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 systèmes. Des études *in vitro* d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains ont mis en évidence une augmentation du nombre de cellules aberrantes à des concentrations de 130 et de 160 µg/mL, en l'absence de S9. Le traitement de cultures par le latanoprost en présence de S9 a donné des résultats négatifs. À la concentration de 100 µg/mL, la fréquence de cellules aberrantes était normale. Les effets cytotoxiques du latanoprost ont clairement été démontrés par la croissance cellulaire médiocre de cultures à la concentration de 160 µg/mL et en l'absence de S9.

In vivo, le test des micronoyaux de souris n'a pas révélé de signe d'aberration chromosomique. Comme les aberrations des cellules de lymphome de souris surviennent surtout en l'absence de S9, le test des micronoyaux constitue une évaluation *in vivo* appropriée.

On a pratiqué *in vitro/in vivo* un test de synthèse d'ADN non programmée (UDS) pour étudier de manière plus approfondie l'effet génotoxique potentiel. Cette étude n'a révélé aucun potentiel mutagène du latanoprost et, comme ce test constitue une méthode validée, on peut conclure que le latanoprost n'a aucun potentiel mutagène.

Carcinogénicité

Pour l'évaluation du potentiel carcinogène, le latanoprost dissous dans une solution saline physiologique a été administré par gavage à des souris et des rats. La durée prévue de l'étude chez la souris était de 80 semaines. Toutefois, du fait du bon taux de survie des animaux, la durée a été prolongée jusqu'à ce que le taux de survie ait atteint environ 50 % pour chaque sexe. L'autopsie a eu lieu à la 88^e semaine chez les mâles, et à la 92^e semaine chez les femelles. Les niveaux de doses (2, 20 et 200 µg/kg/jour) ont été choisis sur la base des doses thérapeutiques chez l'humain et des précédentes études de toxicité et de pharmacocinétique. La dose la plus élevée était d'environ 5 000 fois supérieure à la dose thérapeutique chez l'humain, après correction en fonction du poids corporel; elle atteignait la limite de solubilité aqueuse du latanoprost. Dans une étude de toxicocinétique chez la même souche de souris, le latanoprost, administré à raison de 200 µg/kg/jour, une fois par jour, par gavage oral, a donné lieu à un pic de concentration plasmatique moyenne d'acide de latanoprost 5 minutes après l'administration de la dernière dose qui était environ 50 fois supérieur au pic de concentration plasmatique chez l'humain après l'administration d'une dose clinique dans les deux yeux.

Aucun signe clinique attribuable au traitement et aucune manifestation semblant indiquer que le traitement ait un effet quelconque sur l'incidence de masses palpables n'ont été observés. Le taux de survie n'était pas affecté par le traitement. L'incidence et les causes de morbidité et de mortalité dans tous les groupes étaient conformes au profil prévu pour cette souche de souris. Le poids corporel des femelles traitées par la dose forte était légèrement inférieur à celui des animaux témoins, et ce, tout au long de l'étude. Il n'y avait aucun signe de modification par le traitement du nombre de globules rouges ou blancs. Les signes autopsiques des animaux traités étaient généralement similaires à ceux des animaux témoins. Il n'y avait aucun signe non néoplasique inhabituel, ni variation de l'incidence des signes habituels qui soit attribuable au produit étudié. Aucune tumeur d'un type inhabituel ni aucune augmentation de l'incidence de tumeurs attribuable au produit étudié n'ont été observées. Il est, par conséquent, évident que le latanoprost n'a aucun effet carcinogène chez la souris.

Le protocole d'étude sur la carcinogénicité chez le rat était semblable à celui appliqué à la souris, mais d'une durée plus longue. Les niveaux de doses étaient basés sur les doses thérapeutiques humaines et sur les précédentes études de toxicité et de pharmacocinétique. La dose forte, 200 µg/kg/jour, était d'environ 5 000 fois supérieure à la dose thérapeutique humaine et elle était proche de la limite de solubilité aqueuse du latanoprost. Dans une étude de toxicocinétique chez la même souche de rats, le latanoprost était administré à raison de 200 µg/kg/jour, une fois par jour, par gavage oral; le pic de concentration plasmatique de l'acide de latanoprost était d'environ 13 à 17 fois supérieur à celui atteint chez l'homme après l'administration d'une dose clinique dans les deux yeux. Par conséquent, la dose utilisée chez le rat était suffisante.

Il n'y avait pas de signes cliniques attribuables au traitement ni de manifestation permettant de suggérer que le traitement avait eu un effet sur l'incidence de masses palpables. Aucune indication n'allait dans le sens d'une variation défavorable du taux de survie. L'incidence et les causes de morbidité et de mortalité dans tous les groupes étaient conformes au profil prévu pour cette souche de rats. Le poids corporel et la consommation alimentaire n'étaient pas affectés par le traitement. Il n'y avait aucun signe de modification du nombre de globules rouges ou blancs. Les signes autopsiques des animaux traités étaient généralement semblables à ceux des animaux témoins. Il n'y avait aucun signe non néoplasique inhabituel, ni augmentation de l'incidence de tumeurs attribuable au produit étudié. On peut donc conclure que l'administration orale de latanoprost au rat, pendant la majeure partie de sa vie, à des doses allant jusqu'à 200 µg/kg/jour, a été bien tolérée et n'a entraîné aucun signe de toxicité. Il n'y avait pas de tumeur d'un type inhabituel attribuable au produit étudié. Ainsi, aucun effet carcinogène n'a été observé chez le rat.

Autres études

Un test d'irritation de l'œil a été mené chez le lapin afin d'étudier si des modifications de la formulation des gouttes oculaires entraînent un quelconque effet d'irritation locale. Les deux formulations étudiées n'étaient pas irritantes. On peut avancer que les formulations ont été bien tolérées dans toutes les études portant sur l'administration topique oculaire.

Les études sur l'anaphylaxie et la sensibilisation qui ont été effectuées sur le cobaye ont démontré que le latanoprost n'avait pas de propriétés sensibilisantes.