

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **LUMIGAN^{MD} PF**

Solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v
(sans agent de conservation, offert dans un contenant unidose)

Traitement de l'hypertension oculaire

Analogue de prostamide

Allergan Inc.
Markham (Ontario)
L6G 0B5

Date de révision :
26 novembre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 219530

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
SURDOSAGE	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	18
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	29
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	30

Pr LUMIGAN^{MD} PF

Solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v
(sans agent de conservation, offert dans un contenant unidose)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Ophthalmique	Solution à 0,03 % p/v sans agent de conservation, offerte dans un contenant unidose	Sans objet <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

LUMIGAN^{MD} PF (solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v, sans agent de conservation, offerte dans un contenant unidose) est indiqué pour :

- maîtriser la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Gériatrie (> 65 ans) :

Dans l'ensemble, aucune différence clinique n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les personnes âgées et les autres adultes. À utiliser selon les indications chez l'adulte.

Pédiatrie (< 18 ans) :

Le médicament n'est pas recommandé chez l'enfant. L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez l'enfant.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients ayant une hypersensibilité au médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète,

veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement de cette monographie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée est d'une goutte dans l'œil ou dans les yeux atteints, une fois par jour en soirée. **LUMIGAN^{MD} PF** ne doit pas être administré plus d'une fois par jour puisqu'il a été montré qu'une administration plus fréquente pourrait atténuer l'effet hypotensif de la solution ophtalmique de bimatoprost sur la pression intraoculaire (PIO) et augmenter la fréquence et la gravité des effets indésirables.

Dose oubliée

On doit demander aux patients d'appliquer une seule goutte dès qu'ils constatent leur oubli, puis de reprendre la posologie habituelle.

Administration

Si l'on utilise plus d'un médicament ophtalmique topique, il faut attendre au moins cinq (5) minutes entre l'administration de chaque produit.

Les lentilles doivent être retirées avant l'instillation des gouttes **LUMIGAN^{MD} PF**, et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. (consulter la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage de la solution ophtalmique **LUMIGAN^{MD} PF** chez l'humain. En cas de surdosage par **LUMIGAN^{MD} PF**, le traitement vise à soulager les symptômes.

Au cours d'études à court terme menées chez la souris et le rat, des doses administrées par voie orale (par gavage) allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité. Cette dose, exprimée en mg/m², est au moins 32 fois supérieure à la quantité de bimatoprost à laquelle serait exposé un enfant de 10 kg s'il devait ingérer de manière accidentelle le contenu complet d'un emballage (30 ampoules unidoses de **LUMIGAN^{MD} PF**; 0,4 mL par ampoule; 12 mL).

Pour la prise en charge d'une surdose de médicament soupçonnée, notamment en cas d'ingestion accidentelle, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les solutions ophtalmiques de bimatoprost ont été associées à des cas de modifications du tissu pigmenté. Ces modifications comprennent une augmentation de la pigmentation et de la croissance des cils et une augmentation de la pigmentation de l'iris et du tissu périorbitaire (paupières). L'augmentation de la pigmentation peut être permanente.

La solution ophtalmique de bimatoprost peut changer progressivement la couleur des yeux en augmentant la quantité de pigment brun dans l'iris, une altération due à une hausse du nombre de mélanosomes (granules de pigment) dans les mélanocytes. **On ignore actuellement les effets à long terme sur les mélanocytes et les conséquences d'une lésion possible sur les mélanocytes et (ou) du dépôt de granules de pigment dans d'autres parties de l'œil.** La modification de la couleur de l'iris se produit lentement et peut passer inaperçue pendant des mois, voire des années. La pigmentation augmente tant que la solution ophtalmique de bimatoprost est administrée. Un noircissement notable de l'iris a été signalé chez 1,5 % des patients traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) pendant 12 mois à raison d'une goutte une fois par jour dans l'œil touché (1,1 % des patients traités pendant 6 mois).

Les patients doivent être informés de la possibilité du changement de couleur de l'iris. De plus, les patients qui doivent recevoir le traitement dans un œil seulement doivent être avisés du risque d'augmentation de la pigmentation brune de l'iris, du tissu périorbitaire et des cils dans l'œil traité et, par conséquent, de l'apparition d'une hétérochromie entre les yeux. Ils doivent également être informés de la possibilité d'une disparité entre les yeux pour ce qui est de la longueur, de l'épaisseur et du nombre de cils.

Généralement, la pigmentation brune autour de la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie des yeux touchés, mais dans certains cas, une partie ou la totalité de l'iris peut devenir plus foncée. Jusqu'à ce que plus de données sur l'augmentation de la pigmentation brune soient disponibles, les patients traités doivent faire l'objet d'un suivi régulier et le traitement pourrait être arrêté en cas d'augmentation de la pigmentation, selon l'état clinique du patient. L'augmentation de la pigmentation brune de l'iris ne devrait pas progresser après l'arrêt du traitement, mais il est probable que le changement de couleur soit permanent. Les nævi et les éphélides de l'iris ne devraient pas être touchés par le traitement.

Des poils peuvent pousser sur les régions où la solution de bimatoprost entre en contact avec la surface de la peau à plusieurs reprises. Il est donc important d'appliquer le bimatoprost comme indiqué et de l'empêcher de couler sur les joues ou sur toute autre surface de la peau.

Chaque ampoule est conçue pour un usage unique dans l'œil atteint. Jeter toute quantité de solution inutilisée qui reste dans l'ampoule immédiatement après son utilisation.

Carcinogénèse et mutagénèse

Consulter la section intitulée TOXICOLOGIE.

Hépatique / biliaire / pancréatique

LUMIGAN^{MD} PF n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave et, par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le médicament chez ces patients. Chez les patients ayant des antécédents d'hépatopathie légère ou un taux initial d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de bilirubine anormale, le bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) n'a exercé aucun effet indésirable sur la fonction hépatique sur une période de 48 mois.

Risques professionnels

Selon le profil pharmacodynamique du médicament, le bimatoprost ne devrait pas nuire à la capacité du patient à conduire ou à faire fonctionner des machines. À l'instar de tout médicament ophtalmique, si la vision devient temporairement floue au moment de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision s'améliore avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Ophtalmologique

LUMIGAN^{MD} PF doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une inflammation intraoculaire active (p. ex., uvéite), car l'inflammation pourrait s'exacerber.

Des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire de type cystoïde, ont été signalés pendant le traitement par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation).

LUMIGAN^{MD} PF doit être utilisé avec prudence chez les patients aphaques ou pseudophaques présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin et chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire (p. ex., chirurgie intraoculaire, occlusion veineuse rétinienne, maladie inflammatoire oculaire et rétinopathie diabétique).

LUMIGAN^{MD} n'a pas été évalué chez les patients présentant une maladie inflammatoire oculaire, un glaucome néovasculaire, inflammatoire ou à angle fermé, un glaucome congénital ou un glaucome à angle étroit.

On ne dispose que d'une expérience limitée pour ce qui est des patients présentant un glaucome pseudoexfoliatif et pigmentaire à angle ouvert et un glaucome à angle fermé chronique avec iridotomie transfixiante.

Dans les études sur **LUMIGAN^{MD}** à 0,03 % qui ont été effectuées auprès de patients souffrant de glaucome ou d'hypertension oculaire, il a été montré qu'une exposition plus fréquente de l'œil au bimatoprost, c'est-à-dire plus qu'une fois par jour, peut réduire l'effet hypotensif du médicament sur la PIO. Il se peut que l'effet hypotensif des analogues de prostaglandine (p. ex.,

LUMIGAN^{MD}) sur la PIO soit moindre chez les patients souffrant de glaucome ou d'hypertension oculaire lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres analogues de prostaglandine. Les patients qui utilisent **LUMIGAN^{MD}** avec d'autres analogues de prostaglandine doivent être surveillés afin de pouvoir noter les changements de la PIO.

LUMIGAN^{MD} PF n'a pas été évalué chez les patients portant des lentilles cornéennes. Les lentilles doivent être retirées avant l'instillation des gouttes **LUMIGAN^{MD} PF**, et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Dans de très rares cas, une calcification cornéenne a été rapportée consécutivement à l'utilisation de gouttes ophtalmiques contenant du phosphate chez des patients dont les cornées sont considérablement endommagées.

Rénal

LUMIGAN^{MD} PF n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale et, par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le médicament chez ces patients.

Fonction sexuelle / reproduction

Le bimatoprost n'a pas altéré la fertilité chez les rats mâles ou femelles à des doses pouvant atteindre 0,6 mg/kg/jour (environ 103 fois l'exposition humaine selon l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations sanguines obtenue chez des patients à qui l'on avait administré une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation), à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours).

Populations particulières

Femmes enceintes : Dans des études sur le développement embryonnaire et foetal effectuées auprès de souris et de rates gravides, des avortements ont été observés après l'administration par voie orale de doses de bimatoprost au moins 33 fois ou 97 fois supérieures, respectivement, à l'exposition humaine selon l'ASC des concentrations sanguines obtenue chez des sujets à qui l'on avait administré une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation), à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours.

Une toxicité maternelle se traduisant par une diminution de la période de gestation, des résorptions tardives, une mortalité foetale et postnatale ainsi qu'une diminution du poids corporel des rejetons a été observée chez les rates ayant reçu par voie orale des doses au moins 41 fois supérieures à l'exposition humaine (mesurée selon l'ASC des concentrations sanguines obtenue chez des patientes à qui l'on avait administré une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation), à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours). Les périodes de cohabitation de la progéniture étaient prolongées, mais le comportement neurologique n'était pas altéré.

Il n'existe aucune étude valable et bien contrôlée portant sur l'administration de **LUMIGAN^{MD} PF** chez la femme enceinte. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse de l'humain au médicament, **LUMIGAN^{MD} PF** ne devrait pas être administré durant la grossesse à moins que les bienfaits possibles ne justifient le risque potentiel pour le fœtus.

Au cours des essais cliniques, on n'a signalé aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent : On ignore si le bimatoprost est excrété dans le lait humain. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait humain, on recommande la prudence au moment d'administrer **LUMIGAN^{MD} PF** à une femme qui allaite.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans une étude multicentrique à double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par traitement actif et visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de **LUMIGAN^{MD} PF** (sans chlorure de benzalkonium) et celles de **LUMIGAN^{MD}** à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium) administrés une fois par jour pendant 12 semaines, il a été montré que les deux préparations présentaient un profil d'innocuité similaire. L'effet indésirable signalé le plus souvent était l'hyperémie conjonctivale (23,9 % des patients traités).

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Les données présentées ci-dessous proviennent d'une étude clinique multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles d'une durée de 12 semaines menée auprès de 597 patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Le tableau 1 présente un sommaire des effets indésirables oculaires le plus souvent observés dans cette étude (incidence $\geq 1,0$ %), sans égard au lien de causalité.

Tableau 1 Nombre (%) de patients ayant manifesté des effets indésirables oculaires, peu importe leur cause – Effets signalés par au moins 1 % des patients de tout groupe de traitement

Appareil, système ou organe Terme privilégié	LUMIGAN ^{MD} PF N = 301	LUMIGAN ^{MD} à 0,03 % N = 295
Troubles oculaires		
Hyperémie conjonctivale	72 (23,9 %)	77 (26,1 %)
Prurit oculaire	12 (4,0 %)	12 (4,1 %)
Kératite ponctuée	9 (3,0 %)	9 (3,1 %)
Sensation de corps étranger dans les yeux	7 (2,3 %)	2 (0,7 %)
Sécheresse oculaire	5 (1,7 %)	9 (3,1 %)
Croissance des cils	5 (1,7 %)	1 (0,3 %)
Douleur oculaire	4 (1,3 %)	3 (1,0 %)
Irritation oculaire	3 (1,0 %)	4 (1,4 %)
Érythème de la paupière	3 (1,0 %)	1 (0,3 %)
Troubles de la peau et de l'hypoderme		
Hyperpigmentation de la peau	3 (1,0 %)	2 (0,7 %)

Source : CSR 192024-048, Tableau 14.3-3

Dans cette étude, un ou plusieurs effets indésirables, sans égard au lien de causalité, ont été rapportés par un moins grand nombre de patients dans le groupe recevant **LUMIGAN^{MD} PF** (40,5 %), comparativement à **LUMIGAN^{MD}** (44,1 %). Les effets indésirables liés au traitement le plus souvent observés étaient une hyperémie conjonctivale, un prurit oculaire et une kératite ponctuée. Dans la majorité des cas, l'hyperémie observée à l'examen macroscopique a été jugée minime ou légère. Aucun problème d'innocuité n'a été relevé d'après les résultats des autres examens oculaires.

Dans l'ensemble, cinq patients ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables : 0,7 % (2/301) des patients du groupe recevant **LUMIGAN^{MD} PF** et 1,0 % (3/295) des patients du groupe recevant **LUMIGAN^{MD}**.

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

Les effets indésirables suivants ont été observés à un taux d'incidence inférieur à 1 % dans le groupe recevant **LUMIGAN^{MD} PF** :

Oculaires : vision brouillée, croissance anormale des poils, hyperpigmentation de l'iris,

augmentation du larmoiement, œdème conjonctival, asthénopie, prurit de la paupière, œdème de la paupière, photophobie.

Système nerveux : céphalées.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables qui suivent ont été identifiés pendant l'utilisation après commercialisation de **LUMIGAN^{MD} PF**. Puisque le signalement après commercialisation est volontaire et se calcule sur une portion incertaine de la population, il est impossible d'estimer de manière fiable la fréquence de ces réactions.

Troubles oculaires : écoulement oculaire, gêne oculaire

Troubles du système immunitaire : réaction d'hypersensibilité incluant des signes et symptômes d'allergie oculaire et dermatite allergique.

Troubles du système nerveux : étourdissements

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, exacerbation de l'asthme, dyspnée.

Troubles vasculaires : hypertension

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été menée.

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction médicament-médicament n'est attendue chez l'humain puisque les concentrations de bimatoprost dans l'organisme sont extrêmement faibles (inférieures à 0,2 ng/mL) après l'administration répétée de doses de solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) dans les yeux. De plus, les voies du métabolisme et de l'excrétion sont multiples.

Lors d'études cliniques, **LUMIGAN^{MD}** à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium) a été utilisé de façon concomitante avec plusieurs agents bêta-bloquants sans qu'aucune preuve d'interaction ne soit notée. L'utilisation concomitante de **LUMIGAN^{MD}** et d'agents antiglaucomateux autres que les bêta-bloquants topiques n'a pas été évaluée pendant le traitement adjuvant du glaucome.

Il se peut que l'effet hypotensif des analogues de prostaglandine (p. ex., **LUMIGAN^{MD}**) sur la PIO soit moindre chez les patients souffrant de glaucome ou d'hypertension oculaire lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres analogues de prostaglandine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a pu être établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a pu être établie.

Interactions avec des essais en laboratoire

Aucune interaction avec des essais en laboratoire n'a pu être établie.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le bimatoprost est un analogue de prostamide synthétique structurellement relié à la prostaglandine F2-alpha dans la mesure où le groupement acide carboxylique est remplacé par un substituant électriquement neutre. Son mode d'action ressemble à celui de la prostamide F2-alpha, une substance d'origine naturelle. Le bimatoprost ne présente aucune activité pharmacologique significative aux récepteurs de prostaglandines connus ni aucune activité utérotonique ou mitogénique. Les études montrent que le médicament diminue la PIO en augmentant l'écoulement dans le réseau trabéculaire et uvéoscléral, sans effet significatif sur l'écoulement de l'humeur aqueuse. Les études pharmacodynamiques menées chez l'humain ont montré une diminution importante de 30 à 35 % de la résistance à l'écoulement comparativement aux yeux traités par l'excipient sur la base des données tonographiques et des valeurs calculées de la résistance apparente à l'écoulement. L'effet hypotensif intraoculaire ne fait pas intervenir de mécanisme lié à la cyclo-oxygénase (COX).

Pharmacodynamique

L'effet de la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) dans les 12 premières heures suivant son administration a été évalué dans deux études. Lorsqu'il a été administré le matin, le bimatoprost a commencé à agir 4 heures après l'instillation, puis la PIO a diminué de façon continue pendant 12 heures. On a également évalué l'effet de la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) entre 12 et 24 heures après l'instillation. La PIO moyenne 12 heures et 24 heures après l'administration du médicament était de 17,7 mm Hg et de 16,9 mm Hg respectivement.

En se fondant sur ces données, on recommande d'administrer le médicament une fois par jour en soirée afin que l'efficacité maximale prévue du médicament se produise le matin (de 8 h à 11 h), moment où la PIO non traitée atteint habituellement un pic.

Pharmacocinétique

Après l'administration d'une goutte de solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec

chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) une fois par jour dans les deux yeux de 15 volontaires en bonne santé, le taux sanguin de bimatoprost a atteint son maximum 10 minutes après la prise, puis était sous le seuil de détection (0,025 ng/mL) chez la plupart des participants 1,5 heure après l'administration du médicament.

L'exposition générale après une application oculaire répétée est faible. L'état d'équilibre a été atteint après l'administration d'une goutte de solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) une fois par jour dans les deux yeux pendant une semaine, avec des valeurs moyennes de C_{max} de 0,07 et de 0,08 ng/mL les 7^e et 14^e jours, respectivement, et des valeurs moyennes d'ASC_{0-24 h} de 0,074 et de 0,096 ng•h/mL les 7^e et 14^e jours, respectivement.

Chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire, les concentrations sanguines de bimatoprost étaient semblables à celles observées chez les volontaires en bonne santé.

On n'a noté aucune accumulation générale significative du médicament avec le temps, au schéma posologique recommandé (une fois par jour). La concentration sanguine moyenne se situait autour de 0,08 ng/mL après 12 mois d'administration de la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) une ou deux fois par jour. La posologie unquotidienne correspondait à une exposition totale de 6,13 mg (une goutte de 28 µL dans chaque œil une fois par jour pendant 12 mois) ou de 0,00028 mg/kg/jour pour une personne de 60 kg pendant 12 mois.

Absorption : Le bimatoprost est rapidement absorbé par la cornée et la sclérotique humaines, la pénétration par la sclérotique étant la plus efficace. Les études effectuées chez les animaux montrent que le médicament est bien distribué dans les tissus oculaires après l'administration dans l'œil, avec un métabolisme minimal chez les humains.

Distribution : Le bimatoprost est modérément diffusé dans les tissus de l'organisme avec un volume de distribution à l'état d'équilibre de 0,67 L/kg. Dans le sang humain, le bimatoprost demeure principalement dans le plasma. Environ 12 % du bimatoprost est présent sous forme libre dans le plasma humain.

Métabolisme : Le bimatoprost est la principale substance chimique dans le sang, une fois qu'il a atteint la circulation générale après l'administration de la dose dans les yeux. Le bimatoprost est ensuite métabolisé par oxydation, N-déséthylation et glycuconjugaison pour former divers métabolites. Les études effectuées sur des microsomes hépatiques humains et sur des isoenzymes P450 recombinants humains ont permis de déterminer que l'isoenzyme CYP 3A4 est l'une des enzymes responsables du métabolisme du bimatoprost chez l'humain. Toutefois, puisque de multiples enzymes et de nombreuses voies métaboliques participent à la biotransformation du bimatoprost, aucune interaction médicament-médicament significative n'est prévue.

Le bimatoprost est faiblement métabolisé dans les tissus oculaires chez l'humain et il reste actif sous forme inchangée, sans transformation métabolique.

Excrétion : Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose de bimatoprost radiomarqué (3,12 µg/kg) à six volontaires en bonne santé, la concentration sanguine maximale du médicament sous forme inchangée était de 12,2 ng/mL et diminuait rapidement avec une demi-vie d'élimination d'environ 45 minutes. La clairance totale du bimatoprost était de 1,5 L/h/kg. Jusqu'à 67 % de la dose administrée a été éliminée dans l'urine et 25 % dans les selles. Après l'administration par voie intraveineuse, les voies d'élimination urinaire et fécale sont importantes pour l'élimination de la molécule mère et de ses métabolites.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Les personnes âgées (> 65 ans) présentaient des concentrations générales plus élevées, mais cette observation n'a pas été considérée comme pertinente sur le plan clinique, aucune différence clinique sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité n'ayant été observée entre les personnes âgées et les autres adultes.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

LUMIGAN^{MD} PF doit être conservé dans l'ampoule d'origine à une température comprise entre 15 et 25 °C. Conserver le médicament en lieu sûr, hors de la portée des enfants. Ne pas congeler.

Une fois le plateau ouvert, les contenants (ampoules) unidoses doivent être utilisés dans les 30 jours qui suivent.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

LUMIGAN^{MD} PF est une solution ophtalmique stérile.

Chaque mL de **LUMIGAN^{MD} PF** contient 0,3 mg de bimatoprost ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, acide citrique monohydrate et eau purifiée. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

LUMIGAN^{MD} PF est offert sous forme de solution stérile dans une ampoule de 0,9 mL fabriqués à partir de polyéthylène basse densité (PEBD). Chaque ampoule contient un volume de 0,4 mL. Chaque emballage commercial contient 30 ampoules, et chaque format d'essai destiné aux médecins contient 5 ampoules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

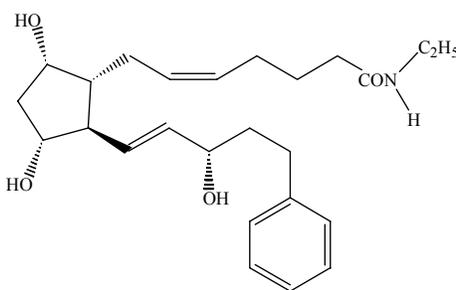
Substance pharmaceutique

Nom propre : bimatoprost

Nom chimique : (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-5-phénylpent-1-ényl]cyclopentyl]-N-éthylhept-5-énamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₅H₃₇NO₄; 415,58

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le bimatoprost est une poudre variant du blanc au blanc cassé, très soluble dans l'éthanol et le méthanol et légèrement soluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie des essais

Dans une étude à double insu, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles, on a comparé l'efficacité et l'innocuité de **LUMIGAN^{MD} PF** (sans chlorure de benzalkonium) administré une fois par jour (le soir) à celles de **LUMIGAN^{MD}** (avec chlorure de benzalkonium) sur une période de 12 semaines chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire. Parmi les 596 patients traités, 301 ont reçu **LUMIGAN^{MD} PF** et 295 ont reçu **LUMIGAN^{MD}**.

Tableau 2 Résumé des données démographiques recueillies auprès des patients ayant participé à l'étude 192024-048

Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Participants (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire, avec comparateur actif et groupes parallèles	LUMIGAN^{MD} PF LUMIGAN^{MD} Voie ophtalmique; une goutte dans chaque œil, le soir, pendant 12 semaines	LUMIGAN^{MD} PF : (n = 302) LUMIGAN^{MD} : (n = 295)	64,8 ans (29 à 92 ans)	H : 246 F : 351

Parmi les 597 patients inscrits (population en intention de traiter), 98 % (585/597) ont terminé l'étude. L'âge moyen des patients était de 64,8 ans (tranche de 29 à 92 ans). La majorité des patients étaient des femmes (58,8 %, 351/597) et de race blanche (71,2 %, 425/597).

La population principale pour les analyses de l'efficacité était la population évaluable selon le protocole. Le principal paramètre d'efficacité était dérivé des mesures de la PIO. L'analyse principale de l'efficacité reposait sur la variation de la PIO, par rapport aux valeurs de départ (valeur au suivi moins valeur de départ), dans l'œil le plus atteint, chaque heure où elle était évaluée (heures 0, 2 et 8), à la semaine 12 dans la population évaluable selon le protocole. Les traitements étaient comparés en réalisant une analyse de covariance (ANCOVA) dans laquelle le traitement et l'investigateur étaient les principaux effets et la PIO initiale dans l'œil le plus atteint, la covariable. Un intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 %, pour la différence entre les traitements (**LUMIGAN^{MD} PF** moins **LUMIGAN^{MD}**), a été établi à partir de l'analyse de covariance (ANCOVA) pour chaque évaluation horaire.

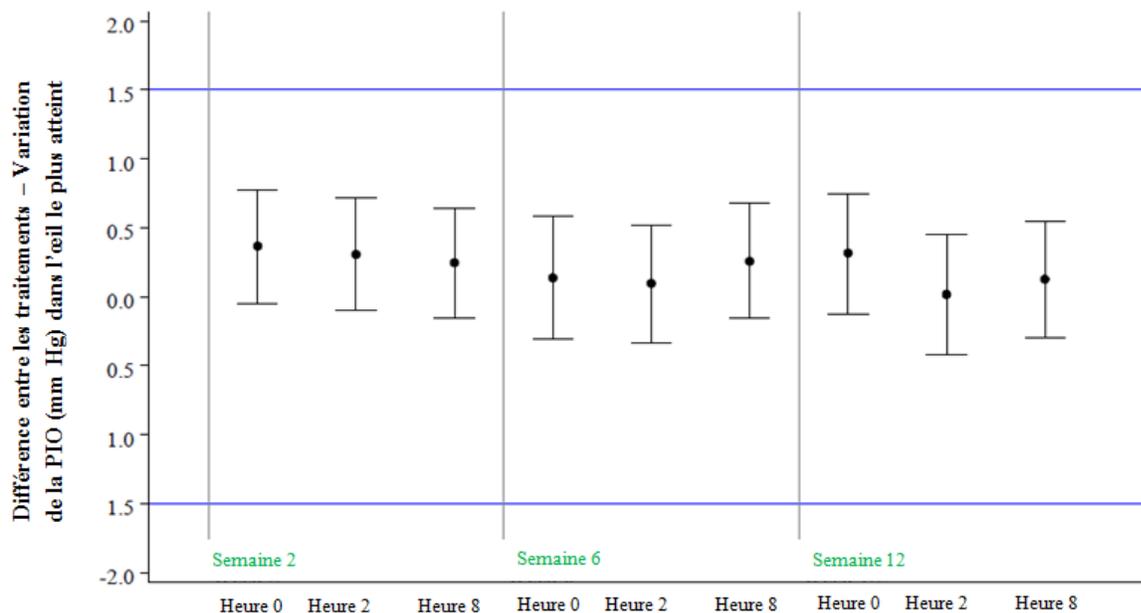
L'hypothèse posée était que **LUMIGAN^{MD} PF** serait non inférieur à **LUMIGAN^{MD}** à la visite de la semaine 12. La non-infériorité serait déclarée si **LUMIGAN^{MD} PF** était non inférieur à **LUMIGAN^{MD}** à chaque évaluation horaire (heures 0, 2 et 8) à la semaine 12. **LUMIGAN^{MD} PF** était considéré non inférieur à **LUMIGAN^{MD}**, au moment de l'évaluation horaire, si la limite supérieure de l'IC à 95 % ne dépassait pas 1,5 mm Hg.

Résultats des études

Dans le cadre de l'analyse principale, on a jugé que **LUMIGAN^{MD} PF** était non inférieur à **LUMIGAN^{MD}** à chaque évaluation horaire (heures 0, 2 et 8) pendant la visite de la semaine 12 pour ce qui est de la variation de la PIO, par rapport aux valeurs de départ, dans l'œil le plus atteint : la limite supérieure de l'IC à 95 % pour la différence entre les traitements (**LUMIGAN^{MD} PF** moins **LUMIGAN^{MD}**) n'a pas dépassé 1,5 mm Hg (sans non plus dépasser 1,0 mm Hg) dans la population évaluable selon le protocole (Figure 1). En fait, la limite supérieure n'a dépassé 0,75 mm Hg à aucune des évaluations horaires de la semaine 12. La non-infériorité a également été établie dans la population en intention de traiter. Les deux

traitements évalués ont entraîné des diminutions moyennes statistiquement et cliniquement significatives de la PIO, par rapport aux valeurs de départ, dans l'œil le plus atteint à toutes les évaluations horaires réalisées dans le cadre du suivi ($p < 0,001$).

Figure 1 Moyenne et intervalle de confiance à 95 % pour la différence entre les traitements (LUMIGAN^{MD} PF moins LUMIGAN^{MD}) quant à la variation de la PIO (mm Hg), par rapport aux valeurs de départ, dans l'œil le plus atteint à chaque évaluation horaire (population évaluable selon le protocole)



Remarque : Les barres vis-à-vis de chaque heure représentent les intervalles de confiance à 95 %, lesquelles reposent sur l'analyse de covariance (ANCOVA) pour laquelle le traitement et l'investigateur représentaient les effets fixes et la PIO initiale dans l'œil le plus atteint, la covariable. La différence estimée (LUMIGAN^{MD} PF moins LUMIGAN^{MD}) reposait sur les moyennes des moindres carrés issues de l'analyse de covariance (ANCOVA).

Source : CSR 192024-048, Figure 14.2-4.

Le tableau 3 présente un sommaire des variations moyennes de la PIO, par rapport aux valeurs de départ, dans l'œil le plus atteint pour la population évaluable selon le protocole.

Tableau 3 Variation moyenne de la PIO, par rapport aux valeurs de départ, dans l'œil le plus atteint (mm Hg) (population évaluable selon le protocole)

Visite	Évaluation horaire	Statistiques	LUMIGAN ^{MD} PF (N = 295)	LUMIGAN ^{MD} (N = 291)	Différence entre LUMIGAN ^{MD} PF et LUMIGAN ^{MD} IC à 95 % ^a
Semaine 2	Heure 0	N	283	281	0,37
		Moyenne	-7,22	-7,55	(-0,05 à 0,78)
		É.T.	2,845	2,968	
	Heure 2	N	282	279	0,31
		Moyenne	-6,85	-7,17	(-0,10 à 0,72)
		É.T.	3,217	2,922	
	Heure 8	N	283	280	0,25
		Moyenne	-6,03	-6,27	(-0,15 à 0,64)
		É.T.	3,160	3,399	
Semaine 6	Heure 0	N	276	277	0,14
		Moyenne	-7,43	-7,58	(-0,30 à 0,58)
		É.T.	2,783	3,089	
	Heure 2	N	275	276	0,10
		Moyenne	-7,01	-7,14	(-0,33 à 0,52)
		É.T.	3,059	3,122	
	Heure 8	N	276	277	0,26
		Moyenne	-6,02	-6,34	(-0,15 à 0,68)
		É.T.	3,291	3,407	
Semaine 12	Heure 0	N	281	274	0,32
		Moyenne	-7,49	-7,77	(-0,12 à 0,75)
		É.T.	2,900	3,029	
	Heure 2	N	279	272	0,02
		Moyenne	-7,06	-7,11	(-0,42 à 0,45)
		É.T.	3,333	3,192	
	Heure 8	N	279	272	0,13
		Moyenne	-5,93	-6,06	(-0,29 à 0,55)
		É.T.	3,432	3,602	

IC = intervalle de confiance; É.T. = écart type.

^a Les intervalles de confiance reposent sur l'analyse de covariance (ANCOVA) pour laquelle le traitement et l'investigateur représentaient les effets fixes et la PIO initiale dans l'œil le plus atteint, la covariable. La différence estimée (LUMIGAN^{MD} PF moins LUMIGAN^{MD}) reposait sur les moyennes des moindres carrés issues de l'analyse de covariance (ANCOVA).

Source : CSR 192024-048, Tableau 14.2-4.2

Les deux traitements évalués ont entraîné des diminutions moyennes statistiquement et cliniquement significatives de la PIO, par rapport aux valeurs de départ, dans l'œil le plus atteint à toutes les évaluations horaires réalisées dans le cadre du suivi ($p < 0,001$). Dans cette étude, les variations moyennes de la PIO, par rapport aux valeurs de départ, se situaient entre -7,49 et -5,93 mm Hg pour **LUMIGAN^{MD} PF** et entre -7,77 et -6,06 mm Hg pour **LUMIGAN^{MD}**, selon les mesures effectuées aux semaines 2, 6 et 12 (heures 0, 2 et 8) dans la population évaluable selon le protocole (Tableau 3).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Études ophtalmologiques

Des études réalisées chez des macaques de Buffon ayant une pression intraoculaire normale ou une hypertension oculaire provoquée par le laser ont montré que le bimatoprost peut diminuer la pression intraoculaire. Des études de cinq jours chez des singes ayant une pression intraoculaire normale et des études d'une journée chez des singes ayant une hypertension oculaire ont montré que l'administration d'une dose de bimatoprost à 0,001 % p/v pouvait diminuer de manière significative la pression intraoculaire. Des études de cinq jours effectuées chez des chiens Beagle ayant une pression intraoculaire normale ont confirmé le pouvoir hypotensif du bimatoprost à une concentration variant de 0,001 à 0,1 % p/v lorsqu'il est administré une ou deux fois par jour.

Le bimatoprost n'a pas modifié le diamètre de la pupille chez le singe à la concentration de 0,1 %, contrairement aux observations faites dans des études chez le chien Beagle, où des concentrations variant de 0,001 à 0,1 % p/v ont produit un myosis.

On a étudié les modifications morphologiques dans le segment antérieur de l'œil chez des macaques de Buffon traités unilatéralement par voie topique pendant un an par du latanoprost à 0,005 %, du bimatoprost à 0,03 % ou deux agonistes des récepteurs EP de la prostaglandine. La morphologie générale du muscle ciliaire et du réseau trabéculaire était normale du point de vue de l'apparence et de la forme chez tous les animaux, alors que des changements morphologiques localisés semblables ont été observés dans les quatre groupes de traitement. L'hypertrophie des voies d'écoulement uvéoscléral et les changements morphologiques dans le réseau trabéculaire peuvent indiquer une augmentation de l'écoulement uvéoscléral et ordinaire. Dans les zones touchées du muscle ciliaire, le bourgeonnement des fibres nerveuses peut être la conséquence d'un remodelage tissulaire.

Effets cardiovasculaires

Le bimatoprost administré par injection intraveineuse à des chiens à raison d'une dose unique allant jusqu'à 10 µg/kg, par injection intraveineuse à des singes à raison d'une dose allant jusqu'à 1 mg/kg/jour pendant 17 semaines ou par instillation topique dans les yeux de singes à raison d'une dose allant jusqu'à 0,1 %/goutte/jour pendant 52 semaines n'a causé aucun effet cardiovasculaire. En particulier, aucune modification de l'intervalle QTc n'a été observée.

Métabolisme et pharmacocinétique

Pharmacocinétique ophtalmologique

Après l'instillation d'une goutte de ³H-bimatoprost dans les yeux de lapins et l'instillation d'une ou de plusieurs doses chez le singe, le bimatoprost a été absorbé rapidement et a été bien distribué dans l'œil. Les molécules radioactives absorbées ont principalement été trouvées dans le segment antérieur de l'œil et les plus fortes concentrations de radioactivité ont été trouvées dans la conjonctive, la cornée, la sclérotique, l'iris et le corps ciliaire des lapins et des singes. Les concentrations maximales dans ces tissus ont été atteintes de 0,5 à 2 heures après l'administration de la dose. Vingt-quatre heures après l'administration de la dernière dose chez les singes, les concentrations de bimatoprost dans le corps ciliaire (le présumé site d'action) étaient toujours 5 fois supérieures à la CE₅₀ *in vitro* de 14 ng/mL nécessaire à l'obtention d'un effet pharmacologique.

Absorption générale après l'administration par voie ophtalmique et orale

Après l'administration par voie ophtalmique à des lapins et des singes, le bimatoprost était absorbé par voie générale. La C_{max} dans le plasma était de 3,23 ng-éq/mL chez les singes après l'administration par voie ophtalmique de bimatoprost à 0,1 % deux fois par jour pendant 10 jours et de 6,28 ng-éq/mL chez les lapins après l'administration d'une dose unique. La biodisponibilité orale du bimatoprost était de 40, 29 et 3 % chez la souris, le rat et le singe, respectivement. La faible biodisponibilité orale chez le singe a été causée par un important métabolisme de premier passage.

Sort du médicament après l'administration par voie intraveineuse

Après l'administration par voie intraveineuse à des souris, des rats et des singes, le bimatoprost avait un volume de distribution apparent modéré à l'état d'équilibre variant de 2,1 à 6,0 L/kg. Le bimatoprost avait une durée moyenne de séjour de 0,28 h chez la souris, de 0,42 h chez le rat et de 0,93 h chez le singe, ce qui montre que le bimatoprost était rapidement éliminé chez les trois espèces. La clairance moyenne du médicament dans le sang était de 12, de 9,5 et de 2,4 L/h/kg, respectivement. Chez la souris et le rat, la clairance totale semblait supérieure au débit sanguin hépatique, ce qui indique la participation d'un métabolisme extra hépatique.

Distribution générale dans les tissus

La fraction libre de bimatoprost dans le plasma chez la souris, le rat, le lapin et le singe varie de 28 à 37 % *in vitro*. La fixation *in vitro* du bimatoprost à la mélanine synthétique n'était pas importante (environ 20 %) et elle était réversible. Après l'administration par voie intraveineuse de ³H-bimatoprost chez le rat, soit en dose unique ou après des injections quotidiennes pendant 21 jours, la radioactivité s'est rapidement distribuée dans tous les tissus et les organes examinés. Les plus fortes concentrations de radioactivité ont été observées dans le tube digestif, le foie, les reins et la vessie. Le rapport sang-plasma de la radioactivité était de 0,75, ce qui indique que le bimatoprost demeure dans le plasma. Près de 168 heures après l'administration de la dose, toute la radioactivité se retrouvait sous forme d'eau tritiée, et non pas associée à du bimatoprost ou à l'un de ses métabolites. Après l'administration d'une dose unique de ³H-bimatoprost par voie intraveineuse à des rates gravides, on a noté le passage d'une quantité faible, mais quantifiable, de médicament dans le placenta, le liquide amniotique et le fœtus. Après l'administration de ³H-bimatoprost par voie intraveineuse à des rates en période de lactation, la concentration de radioactivité dans le lait était comparable à celle obtenue dans le plasma. Par conséquent, à la dose clinique, la quantité de substances liées au médicament transférée dans le lait maternel devrait être extrêmement faible.

Métabolisme ophtalmologique

Après l'administration par voie ophtalmique, le bimatoprost a été largement métabolisé dans tous les tissus de l'œil chez le lapin. Par contre, le bimatoprost, administré à des doses exagérées, a été faiblement métabolisé dans les tissus oculaires des singes après l'administration par voie ophtalmique.

Métabolisme général

Après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse à des rats et des singes, le bimatoprost a été largement métabolisé par glycoconjuguaison, hydroxylation, déamidation et N-déséthylation, et les métabolites sous forme glycoconjuguée représentaient la majorité des produits dérivés du médicament trouvés dans le sang, l'urine et les selles chez les deux espèces. Chez les rates gravides, au moins 22 métabolites ont été décelés dans les tissus maternels après l'administration d'une dose unique de ³H-bimatoprost par voie intraveineuse. Le métabolite acide C-1 du bimatoprost était la principale espèce chimique trouvée dans l'utérus et les ovaires (environ 45 % de la radioactivité totale), tandis que le bimatoprost était la principale espèce chimique décelée dans le fœtus (environ 50 % de la radioactivité totale). L'acide C-1 est le principal métabolite chez le rat et le lapin, mais pas chez le chien, le singe ni l'humain. Après avoir administré du bimatoprost par voie intraveineuse tous les jours pendant un mois à des rats et des singes, on a déterminé que le médicament n'avait aucun effet clinique important sur les enzymes hépatiques testées qui participent au métabolisme des médicaments. Dans des études où l'on utilisait des enzymes P450 humaines recombinantes, on a déterminé que les isoenzymes CYP3A4/5 étaient les principales enzymes du cytochrome P450 impliquées dans l'hydroxylation du bimatoprost.

Excrétion

Les voies d'élimination urinaire et fécale sont importantes pour l'élimination du bimatoprost et de ses métabolites chez le rat et le singe. Après l'administration d'une dose unique de ³H-bimatoprost par voie intraveineuse à des rats, l'élimination urinaire de la radioactivité correspondait à 42 % de la dose chez les femelles et à 27 % de la dose chez les mâles, tandis que l'élimination de la radioactivité par les selles était de 49 % chez les femelles et de 69 % chez les mâles. Après l'administration d'une dose unique de ³H-bimatoprost par voie intraveineuse à des singes, les mâles et les femelles ont éliminé 58 et 64 % de la dose dans l'urine et 24 et 31 % dans les selles, respectivement. La récupération totale moyenne de la radioactivité était supérieure à 90 % pour les deux sexes.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamique

Études visant à établir la dose pour le traitement d'une PIO élevée

Quatre études de phase II visant à déterminer la dose ont été réalisées auprès de patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire. Dans une étude portant sur la réponse en fonction de la dose et effectuée auprès de 60 patients ayant reçu une dose deux fois par jour pendant 5 ± 2 jours, on a observé des réductions significatives de la PIO, par rapport aux valeurs de départ, avec le bimatoprost à 0,01 % p/v et à 0,03 % p/v ainsi qu'avec le timolol à 0,5 % p/v, comparativement à l'excipient. Parmi les concentrations de bimatoprost évaluées, le bimatoprost à 0,03 % p/v présentait le meilleur rapport innocuité/efficacité, et les résultats 24 heures après la dose semblaient montrer l'efficacité d'une posologie unique.

Les effets du bimatoprost à 0,003 %, à 0,01 % et à 0,03 % p/v (sans agent de conservation) et de la posologie biquotidienne, comparativement à la posologie unique (le soir), ont été comparés à ceux du timolol à 0,5 % p/v et d'un excipient chez 100 patients traités sur une période d'un mois. Même si les préparations à 0,01 % p/v et à 0,03 % p/v présentaient un profil d'innocuité similaire, la préparation à 0,03 % p/v était d'une efficacité significativement supérieure. Aucune différence significative n'a été observée entre la posologie biquotidienne et la posologie unique quant à l'efficacité.

Une étude a été réalisée auprès de 106 patients dans le but d'évaluer l'administration unique (le soir) de bimatoprost à 0,03 % p/v (préparations avec et sans agent de conservation), d'AGN 192151 à 0,06 % p/v (un congénère du bimatoprost), de latanoprost à 0,005 % p/v et d'un excipient sur une période de 28 jours. Malgré la petite taille de l'échantillon, le bimatoprost et le latanoprost semblaient présenter des profils d'innocuité similaires. Les préparations de bimatoprost à 0,03 % p/v avec et sans agent de conservation présentaient des profils comparables.

Le tableau 4 montre la réduction moyenne de la PIO.

Tableau 4 Réduction moyenne de la pression intraoculaire (mm Hg) entre le début de l'étude et le jour 29

Bimatoprost à 0,03 % p/v Sans agent de conservation n = 21	Bimatoprost à 0,03 % p/v Avec agent de conservation n = 21	Latanoprost n = 22	Excipient Sans agent de conservation n = 21
8,9 ± 0,7	8,0 ± 0,9	7,6 ± 0,5	1,7 ± 1,2

Une étude a été réalisée auprès de 32 patients dans le but d'évaluer l'administration unique quotidienne, le matin, de bimatoprost à 0,03 % p/v ou un excipient sur une période de 28 jours. L'effet hypotenseur oculaire du bimatoprost à 0,03 % p/v administré une fois par jour le matin était comparable à celui observé lorsque le médicament était administré une fois par jour le soir.

Dans les études de phase II portant sur la réponse en fonction de la dose, le bimatoprost à 0,03 % p/v a entraîné une plus grande baisse de la PIO que les concentrations à 0,003 %, à 0,01 % ou à 0,1 % p/v, le nombre d'effets indésirables liés au traitement étant comparable à celui observé avec la concentration à 0,01 % p/v. Par conséquent, c'est la concentration à 0,03 % p/v qui a été choisie à des fins d'évaluation dans le cadre des études de phase III. L'administration unique quotidienne du bimatoprost a entraîné une baisse significative de la PIO.

L'effet du bimatoprost à 0,03 % p/v dans les 12 premières heures suivant son administration a été évalué dans deux études. Lorsqu'il a été administré le matin, le bimatoprost a commencé à agir 4 heures après l'instillation, puis la PIO a diminué de façon continue pendant 12 heures. On a également évalué l'effet du bimatoprost à 0,03 % p/v entre 12 et 24 heures après l'instillation. Au départ, la PIO moyenne observée chez les patients recevant le bimatoprost était d'environ 26 mm Hg. Douze (12) heures après l'administration de la dose, la PIO était de 17,7 mm Hg et 24 heures après l'administration de la dose, de 16,9 mm Hg.

En se fondant sur ces données, il a été décidé que l'administration unique quotidienne le soir ferait l'objet des études de phase III de façon à ce que l'efficacité maximale prévue du médicament se produise le matin (de 8 h à 11 h), soit au moment où la PIO non traitée atteint habituellement un pic.

Pharmacocinétique

Absorption et exposition générale au médicament

Le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclérotique humaine *in vitro*. Le coefficient de perméabilité moyen de la cornée était de $3,24 \times 10^{-6}$ cm/s. Le bimatoprost pénètre mieux dans le tissu sclérotique humaine que dans le tissu de la cornée, le coefficient de perméabilité moyen de la sclérotique étant de $14,5 \times 10^{-6}$ cm/s.

Après l'administration d'une goutte de solution ophtalmique à 0,03 % p/v une fois par jour dans les deux yeux de 15 volontaires en bonne santé pendant deux semaines, le taux sanguin de bimatoprost était sous le seuil de détection (0,025 ng/mL) chez la plupart des participants de 1 à 1,5 heure après l'administration du médicament. Les valeurs moyennes de la C_{max} du bimatoprost étaient comparables les 7^e et 14^e jours, s'élevant à 0,0721 et 0,0822 ng/mL, respectivement. Les valeurs moyennes de l' ASC_{0-24h} étaient elles aussi comparables les 7^e et 14^e jours, s'élevant à 0,0742 et 0,096 ng•h/mL, respectivement. Ces données révèlent qu'une exposition générale stable au bimatoprost a été atteinte pendant la première semaine de l'administration par voie ophtalmique.

On a mesuré les concentrations sanguines de bimatoprost chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire admis dans deux études de phase III portant sur l'innocuité et l'efficacité (administration unique quotidienne n = 88 ou biquotidienne n = 89). Les échantillons ont été prélevés environ 5 minutes après la dose du soir pendant la période de traitement de 3 mois. Les concentrations sanguines de bimatoprost étaient comparables à celles obtenues chez les personnes en bonne santé et on n'a noté aucune accumulation significative du médicament avec le temps. Le métabolite acide C-1 (AGN 191522) ne se trouvait généralement pas en quantité mesurable dans les échantillons de sang provenant de ces études.

Dans les études de phase III, la pharmacovigilance thérapeutique a montré que dans une étude, le groupe de patients âgés présentait une plus forte concentration du médicament dans le sang; toutefois, cette situation n'a pas été observée dans la deuxième étude de phase III.

On n'a noté aucune accumulation générale significative de bimatoprost après l'administration 2 fois par jour pendant 7 jours chez les jeunes patients (18 à 44 ans, moyenne = 28,5) ni chez les patients âgés (65 à 80 ans, moyenne = 71,0). Le bimatoprost apparaissait rapidement dans le sang dans les deux groupes d'âge et sa concentration diminuait sous la quantité minimale détectable 1,5 heure après l'administration chez la plupart des patients. L'exposition générale était plus élevée dans le groupe des patients âgés que dans le groupe des patients jeunes, aussi bien après l'administration d'une dose unique qu'après l'administration de doses répétées (124 et 213 %, respectivement). Chez les personnes âgées, la valeur moyenne de l' ASC_{0-24h} de 0,0634 ng•h/mL était statistiquement plus élevée que celle des personnes plus jeunes (0,0218 ng•h/mL), ce qui indique l'existence d'un effet lié à l'âge. Cependant, cette donnée n'est pas considérée comme pertinente sur le plan clinique, puisque le bimatoprost présente des profils d'innocuité et d'efficacité comparables dans les populations composées de personnes jeunes ou âgées.

Distribution

Le bimatoprost est modérément diffusé dans les tissus de l'organisme avec un volume de distribution à l'état d'équilibre de 0,67 L/kg. Dans le sang humain, le bimatoprost demeure

principalement dans le plasma. Environ 12 % du bimatoprost se trouve sous forme libre dans le plasma humain. La fixation *in vitro* du bimatoprost à la mélanine synthétique était d'environ 20 % à des concentrations variant de 0,2 à 100 µg/mL. L'ampleur de la liaison à la mélanine n'était pas dépendante de la concentration et la liaison était réversible.

Métabolisme

Le bimatoprost est la principale substance chimique dans le sang, une fois qu'il a atteint la circulation générale après l'administration de la dose dans les yeux. Le bimatoprost est ensuite métabolisé par oxydation, N-déséthylation et glycuconjugaison pour former divers métabolites.

Élimination

Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose de bimatoprost radiomarké (3,12 µg/kg) à six volontaires en bonne santé, la concentration sanguine maximale du médicament sous forme inchangée était de 12,2 ng/mL et diminuait rapidement avec une demi-vie d'élimination d'environ 0,771 heure (environ 45 minutes). Les concentrations sanguines d'AGN 191522, le métabolite acide C-1, étaient beaucoup plus faibles que celles du bimatoprost puisque la concentration maximale était de 0,12 ng/mL. La clairance totale dans le sang du bimatoprost sous forme inchangée était de 1,50 L/h/kg.

Soixante-sept pour cent de la dose de bimatoprost administrée était excrétée dans l'urine, une petite partie seulement étant éliminée sous forme inchangée. Vingt-cinq pour cent de la dose se retrouvait dans les selles; sur cette quantité, de 15 à 40 % du médicament était sous forme inchangée.

TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë du bimatoprost a été évaluée au cours d'études portant sur l'administration de doses uniques par voie intrapéritonéale ou intraveineuse chez des souris et des rats. Une dose de 96 mg/kg administrée par voie intrapéritonéale à des souris et des doses pouvant atteindre 3 mg/kg administrées par voie intraveineuse à des rats n'ont entraîné aucun effet indésirable.

Toxicité à long terme

Aucun effet général ou oculaire lié au traitement n'a été observé chez les lapins Dutch-Belted lorsqu'une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % ou à 0,1 % a été instillée dans l'œil une ou deux fois par jour pendant 6 mois. La dose la plus forte (0,1 % deux fois par jour) a entraîné une exposition générale au médicament 53 fois supérieure à celle observée chez l'humain au cours d'un traitement par la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines. Aucun effet général lié au traitement n'a été observé chez les macaques de Buffon lorsqu'une solution ophtalmique de

bimatoprost à 0,03 % ou à 0,1 % a été instillée dans l'œil une ou deux fois par jour pendant 1 an. Une augmentation de la pigmentation de l'iris a été notée chez certains animaux dans tous les groupes traités. La pigmentation n'était associée à aucune augmentation du nombre de mélanocytes. Il semble que le mécanisme lié à l'augmentation de la pigmentation de l'iris soit causé par une stimulation de la production de mélanine dans les mélanocytes et non par une augmentation du nombre de mélanocytes. On a également observé des effets périoculaires réversibles liés à la dose qui se manifestaient par un sillon supérieur et (ou) inférieur proéminent et un élargissement de la fente palpébrale de l'œil traité. Aucun changement fonctionnel ou microscopique associé aux modifications périoculaires n'a été noté. La dose la plus forte (0,1 % deux fois par jour) a entraîné une exposition générale au médicament au moins 65 fois supérieure à celle observée chez l'humain au cours d'un traitement par la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines. (Chez l'humain, la dose est calculée comme 21 µg dans une goutte de 35 µL administrée une fois par jour dans les deux yeux – la dose n'est pas basée sur la goutte de 28 µL utilisée dans les études de phase III.)

Deux autres études de toxicité à long terme (durée de 1 mois et de 6 mois) ont été menées chez le lapin pour appuyer la préparation de solution ophtalmique de bimatoprost à 0,01 % contenant du chlorure de benzalkonium à une concentration de 0,2 mg/mL.

Les observations de l'étude de toxicité oculaire de 1 mois menée sur des lapines néo-zélandaises blanches comprenaient une légère hyperémie conjonctivale ainsi qu'une légère dégénérescence et régénération de la cornée observées dans le cas de toutes les préparations (y compris l'excipient administré comme placebo) contenant 0,2 mg/mL de chlorure de benzalkonium et du bimatoprost à 0 %, 0,015 % ou 0,02 %, ce qui indique que les altérations de l'épithélium cornéen étaient provoquées par le chlorure de benzalkonium. Dans l'étude de toxicité oculaire de 6 mois menée sur des lapins Dutch-Belted mâles et femelles, il n'y avait aucune indication de toxicité générale ou oculaire liée à l'administration par voie oculaire d'une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,01 % avec chlorure de benzalkonium à 0,2 mg/mL ou d'une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,0125 % avec chlorure de benzalkonium à 0,2 mg/mL jusqu'à trois fois par jour pendant une période de 6 mois chez ces lapins.

On n'a noté aucun effet chez les souris qui ont reçu 4 mg/kg/jour de bimatoprost par voie orale pendant 3 mois. Cette dose a entraîné une exposition générale qui était au moins 149 fois supérieure à celle observée chez les humains traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours. Les souris femelles qui ont reçu des doses de 8 mg/kg/jour de bimatoprost par voie orale ont montré une prolifération des lymphocytes du thymus. Cet effet a été observé uniquement chez les souris et à une dose 460 fois supérieure à celle observée chez les humains recevant une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours.

On a observé une augmentation des taux d'aspartate-aminotransférase et d'alanine-aminotransférase (de 2 à 5 fois chez les mâles) chez des rats qui ont reçu des doses de 8 et de 16 mg/kg/jour par voie orale pendant 13 semaines. Ces modifications étaient réversibles après 4 semaines sans traitement et on n'a observé aucun changement microscopique. De plus, on a noté une augmentation du poids des ovaires et une augmentation du nombre de corps jaunes vacuolés et proéminents à ces doses et à la dose de 4 mg/kg/jour. Les modifications ovariennes étaient elles aussi réversibles après 4 semaines. Les effets sur les ovaires pourraient être liés à un effet pharmacologique de cette classe de médicaments chez les rats puisque ces modifications n'ont pas été observées chez les autres espèces étudiées. La dose de 4 mg/kg/jour a entraîné une exposition générale au médicament 1 538 fois supérieure à celle obtenue chez l'humain au cours d'un traitement par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines.

Une augmentation légère et réversible des taux d'alanine-aminotransférase et d'aspartate-aminotransférase a été observée chez les rats qui ont reçu des doses de $\geq 0,1$ mg/kg/jour par voie orale pendant 1 an. On n'a trouvé aucune modification associée à cette observation pendant l'examen microscopique du foie. Une vacuolisation réversible et liée à la dose des cellules du corps jaune a été observée chez les rates ayant reçu des doses de $\geq 0,3$ mg/kg/jour. La plus faible dose efficace, 0,1 mg/kg/jour, a produit une exposition générale (C_{max}) 8 fois supérieure à celle observée chez les humains traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours. Les effets hépatiques et ovariens observés chez les rats ont été considérés comme spécifiques de l'espèce puisque ces changements n'ont pas été observés chez les souris et les singes à des expositions générales de 2 800 à 14 000 fois supérieures, respectivement, à celles obtenues chez les humains recevant une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours.

L'administration par voie intraveineuse de bimatoprost à des doses variant de 0,01 à 1,0 mg/kg/jour à des singes pendant 17 semaines n'a entraîné aucun effet général lié au traitement. On a noté une augmentation de la proéminence des sillons périoculaires et un élargissement de la fente palpébrale des deux yeux chez tous les singes traités. Cette situation s'est corrigée 12 semaines après l'arrêt du traitement. La dose de 0,01 mg/kg/jour a entraîné une exposition générale 235 fois supérieure à celle obtenue chez l'humain au cours d'un traitement par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour, pendant 2 semaines.

Mutagenicité

Le bimatoprost ne s'est pas révélé mutagène ni clastogène au cours d'une série d'études réalisées *in vitro* et *in vivo* (test d'Ames, test du lymphome chez la souris et test des micronoyaux chez la souris).

Études de mutagénicité sur des souches de Salmonella et d'Escherichia coli

Le bimatoprost a été analysé dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) sur les souches TA98, TA100, TA 1535 et TA1537 de *S. typhimurium* et les souches WP2 uvrA (pKM101) et WP2 (pKM101) d'*E. coli* avec et sans homogénat S9 de foie de rats exposés à l'Aroclor.

Aucune réponse positive n'a été observée dans les études de mutagénicité à des concentrations pouvant atteindre 5 000 µg par plaque.

Analyse des mutations du lymphome de la souris

Le bimatoprost a été testé par la version à faible volume du test du lymphome de souris L5178Y/TK+/- en présence et en l'absence d'activation métabolique par un extrait S9 de foie de rat exposé à l'Aroclor et il s'est révélé non mutagène à des concentrations pouvant atteindre 900 µg/mL avec ou sans S9.

Test des micronoyaux in vivo chez la souris

Le bimatoprost a été testé pour son activité clastogène et pour sa capacité à perturber l'appareil mitotique en évaluant les micronoyaux des érythrocytes polychromatiques dans les cellules de la moelle osseuse chez la souris. Le test des micronoyaux de la moelle osseuse s'est révélé négatif après l'administration de 20 mg/kg/jour de bimatoprost chez la souris. La dose élevée a été déterminée en fonction de la limite de solubilité de la substance.

Cancérogénicité

Le bimatoprost ne s'est pas révélé carcinogène lorsqu'il a été administré par voie orale (gavage) une fois par jour aux doses de 0,3, de 1,0 et de 2,0 mg/kg/jour à des souris et aux doses de 0,1, de 0,3 et de 1,0 mg/kg/jour à des rats (192 ou 291 fois l'exposition humaine selon l'ASC des concentrations sanguines obtenues chez des sujets recevant une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours) pendant 104 semaines.

Reproduction et tératologie

Altération de la fertilité

On n'a noté aucune altération de la fertilité chez le rat lorsque les mâles ont été traités pendant 70 jours avant la cohabitation et les femelles, 15 jours avant l'accouplement. Le traitement a été poursuivi chez les mâles jusqu'à ce que l'accouplement soit observé et chez les femelles jusqu'au 7^e jour de gestation. La dose la plus élevée (0,6 mg/kg/jour) a entraîné une exposition générale 103 fois supérieure à celle obtenue chez l'humain au cours d'un traitement par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour, pendant 2 semaines.

Effets tératogènes et gestation

L'administration de bimatoprost par voie orale à des doses pouvant atteindre 0,3 ou 0,6 mg/kg/jour à des rates gravides du 7^e au 17^e jour de gestation a entraîné des avortements,

mais aucun effet sur le développement fœtal qui soit lié au médicament. Cet effet a également été observé chez les souris qui recevaient des doses de 0,3 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de gestation. La dose de bimatoprost sans effet nocif observé (DSENO) chez les mères était de 0,1 ou de 0,3 mg/kg/jour chez les souris ou les rats, respectivement. Il semble que l'avortement soit un effet pharmacologique propre aux rongeurs. La plus faible dose efficace, 0,3 mg/kg, chez la souris et le rat a produit une exposition générale (ASC) qui était au moins 33 et 97 fois supérieure, respectivement, à celle observée chez les humains traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours.

Études périnatales et postnatales

L'administration à des rates F0 de doses de 0,3 mg/kg/jour (une exposition générale estimée à 41 fois celle observée chez les humains traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours) ou plus de bimatoprost a entraîné des signes de toxicité maternelle tels que la diminution de la durée de la gestation, l'augmentation des résorptions tardives, des cas de mortalité fœtale et de mortalité postnatale ainsi qu'une diminution du poids corporel de la progéniture (un effet pharmacologique propre aux rongeurs). On n'a observé aucun effet sur le développement postnatal et sur la capacité d'accouplement de la progéniture F1 dans les groupes recevant des doses aussi élevées que 0,1 mg/kg/jour. Le comportement neurologique ainsi que les paramètres de césarienne et de la portée des rats F1 n'étaient pas touchés par l'administration de doses aussi élevées que 0,3 mg/kg/jour.

Lactation chez l'animal

Dans les études effectuées chez les animaux, il a été montré que le bimatoprost était excrété dans le lait maternel.

Études toxicologiques particulières

Le bimatoprost n'a pas de pouvoir anaphylactique général, cutané ni antigénique et il n'entraîne pas de réactions d'hypersensibilité cutanée lorsqu'il est administré par voie topique, intradermique ou générale chez les rongeurs et les cobayes.

RÉFÉRENCES

1. Brubaker RF, Schoff EO, Nau CB, Carpenter SP, Chen K Vandenburg AM. Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol* 2001;131(1):19-24.
2. Dirks M, DuBiner H Cooke D et al. Dirks M, DuBiner H Cooke D et al. Efficacy and safety of the ocular hypotensive lipid AGN 192024 in patients with elevated IOP: A 30 day comparison with Latanoprost. *Investigative Ophthalmol and Vis Sci*1999;41(4)S514.
3. VanDenburgh AM, Laibovitz RA et Felix C. A one month dose response study of AGN 192024, a novel antiglaucoma agent in patients with elevated intraocular pressure. *Investigative Ophthalmol and Vis Sci* 1999;40(4):S830.
4. Woodward DF, Krauss AH-P, Chen J, Kedzie KM, Protzman CE, Shi L, Chen R, Krauss HA, Bogardus HT, Dinh T, Wheeler LA, Andrews SW, Burk RM, Gac T, Roof MB, Garst ME, Kaplan LJ, Sachs G, Pierce KL, Regan JW, Ross RA, Chan MF. Replacement of the carboxylic acid group of prostaglandin F2 α with a hydroxyl or methoxy substituent provides biologically unique compounds. *Br J Pharmacol* 2000;130:1933-1943.
5. Woodward DF, Fairbairn CE, Krauss A H-P, Lawrence RA, Protzman CE. Radioligand binding analysis of receptor subtypes in two FP receptor preparations that exhibit different functional rank order of a potency in response to prostaglandins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273(1):285-291.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT****RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT****LUMIGAN^{MD} PF**

Solution ophtalmique de bimatoprost
(sans agent de conservation)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser LUMIGAN PF et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de LUMIGAN PF.

Pourquoi LUMIGAN PF est-il utilisé?

Les gouttes oculaires **LUMIGAN PF** sont utilisées pour diminuer la pression dans l'œil (pression intraoculaire) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Si la pression n'est pas diminuée, elle pourrait affecter votre vue. Comme **LUMIGAN PF** ne contient aucun agent de conservation, il peut être utilisé chez les patients pouvant tirer profit de gouttes sans agent de préservation.

Comment LUMIGAN PF agit-il?

LUMIGAN PF est un traitement antiglaucome. Il appartient à un groupe de médicaments appelés prostamides. Votre œil contient un liquide transparent et aqueux qui nourrit l'intérieur de l'œil. Ce liquide est constamment éliminé et renouvelé. Si l'écoulement du liquide n'est pas assez rapide, la pression à l'intérieur de l'œil augmente. **LUMIGAN PF** agit en augmentant l'écoulement du liquide éliminé, ce qui permet de diminuer la pression à l'intérieur de l'œil.

Quels sont les ingrédients de LUMIGAN PF?

Ingrédient médicinal : Bimatoprost

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, acide citrique monohydrate et eau purifiée. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH

LUMIGAN PF est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution ophtalmique à 0,03 % p/v

N'utilisez pas LUMIGAN PF si :

- vous êtes allergique au bimatoprost, à l'un des autres ingrédients ou à l'un des composants du contenant (voir la section intitulée Ingrédients non médicinaux).

Consultez votre professionnel de la santé avant de utiliser LUMIGAN PF, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:

- prenez, ou avez pris récemment, d'autres médicaments. L'utilisation de **LUMIGAN PF** avec d'autres médicaments ou produits antiglaucomes peut réduire leur efficacité.
- êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte. Dans ce cas, vous devriez discuter avec un professionnel de la santé avant de prendre tout médicament;
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Discuter avec votre professionnel de la santé comment nourrir votre bébé tout en utilisant **LUMIGAN PF**.
- avez une infection oculaire active, inflammation (p. ex. uvéite) ou toute autre affection oculaire;
- manifestez un autre trouble oculaire (blessure ou infection);
- devez subir une chirurgie oculaire;
- avez des problèmes de foie ou de reins

Autres mises en garde à connaître :

Modification de la couleur de l'œil et de la paupière

LUMIGAN PF a été associé à une pigmentation de l'iris (modification de la partie colorée de l'œil). Cette modification est susceptible d'être permanente et risque d'être plus visible si vous ne traitez qu'un œil. Une utilisation excessive de **LUMIGAN PF** (surdose) peut entraîner une pigmentation de l'iris. L'emploi de **LUMIGAN PF** peut aussi causer un assombrissement de la paupière qui peut être réversible chez la plupart des patients.

Croissance de poils

Il est possible que des poils poussent dans des régions de la peau fréquemment en contact avec **LUMIGAN PF**. Tout excès de solution qui coule de l'œil doit être épongé à l'aide d'un papier mouchoir ou de toute autre matière absorbante afin de diminuer les risques qu'une telle situation se produise. Il est également possible qu'une différence dans la longueur, l'épaisseur, la densité, la pigmentation, le nombre et le sens de croissance des cils se produise entre les deux yeux. Lorsque ces différences se manifestent, elles disparaissent habituellement si vous cessez d'utiliser **LUMIGAN PF**.

Changement de vision

L'utilisation de **LUMIGAN PF** pourrait temporairement brouiller votre vision. Abstenez-vous de conduire ou d'utiliser une machine jusqu'à ce que votre vision redevienne claire.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LUMIGAN PF :

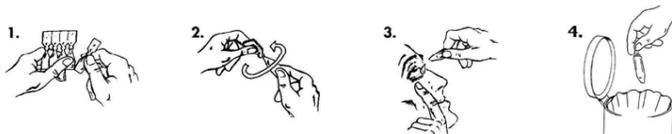
Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée au sujet de **LUMIGAN PF**.

Comment utiliser LUMIGAN PF :

- Utilisez toujours **LUMIGAN PF** en suivant les directives de votre professionnel de la santé.
- Vérifier que l'ampoule est intacte avant de l'utiliser.
- **LUMIGAN PF** doit être utilisée immédiatement après l'ouverture.
- Si vous portez des lentilles, retirez-les avant d'utiliser **LUMIGAN PF**. Attendez 15 minutes après l'administration des gouttes avant de remettre vos lentilles.
- Si vous utilisez **LUMIGAN PF** en même temps que d'autres gouttes pour les yeux, attendez au moins cinq minutes avant d'utiliser les autres gouttes.
- Pour aider à prévenir les infections, évitez que l'embout de l'ampoule ne touche votre œil ou autre chose.

Suivez les étapes ci-dessous pour utiliser **LUMIGAN PF** correctement :

1. Lavez-vous les mains. Détachez une ampoule de la bandelette. (Voir illustration 1)
2. Tenez l'ampoule en position verticale (le capuchon vers le haut) et retirez le capuchon. (Voir illustration 2)
3. Tirez doucement la paupière inférieure pour former une poche. Retournez l'ampoule et appuyez pour libérer 1 goutte dans la petite pochette de la paupière. Si la goutte tombe à côté de l'œil, recommencez. (Voir illustration 3)
4. Répétez les étapes 1 à 3 dans l'autre œil si les deux yeux ont besoin d'un traitement.
5. Jetez l'ampoule après l'avoir utilisée, même si elle contient encore un peu de solution. (Voir illustration 4)



Dose habituelle chez l'adulte :

La dose recommandée est d'une goutte de **LUMIGAN PF** dans chaque œil à traiter, une fois par jour en soirée.

Surdosage :

Si vous pensez avoir utilisé trop de **LUMIGAN PF**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Si vous avez accidentellement appliqué trop de gouttes dans votre œil, vous devez poursuivre avec la posologie habituelle le lendemain.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de mettre **LUMIGAN PF**, appliquez une goutte dès que vous constatez votre oubli et poursuivez avec la posologie habituelle. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser celle qui a été oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LUMIGAN PF ?

En utilisant **LUMIGAN PF**, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires pourraient inclure :

- Croissance des cils, changement de couleur des cils
- Démangeaisons, rougeur, irritation et sécheresse oculaire
- Sensation de brûlure ou de picotement dans l'œil
- Sensation de corps étranger dans l'œil
- Douleur oculaire
- Écoulement oculaire
- Vision anormale
- Rougeur et démangeaison des paupières
- Noircissement de la paupière
- Inflammation de la paupière
- Petites fissures à la surface de l'œil
- Sensibilité à la lumière
- Larmolement
- Yeux fatigués
- Étourdissement
- Maux de tête

Certains patients (moins de 2 %) présentent un changement de la couleur de l'iris (pigmentation de l'iris). Il s'agit d'un noircissement de l'iris; les yeux deviennent plus bruns. Ceci survient habituellement pendant la première année de traitement. Le noircissement de la couleur de l'œil augmente tant que **LUMIGAN PF** est administré. On ignore la signification de ce changement à long terme. Consultez votre professionnel de la santé si vous notez un changement de couleur de votre iris.

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

LUMIGAN PF doit être conservé dans l'ampoule d'origine à une température comprise entre 15°C et 25 °C.

Ne pas utiliser les gouttes après la date de péremption indiquée sur l'ampoule unidose et sur le plateau.

Une fois le plateau ouvert, les ampoules unidoses doivent être utilisées dans les 30 jours qui suivent.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas congeler.

Pour en savoir davantage au sujet de **LUMIGAN PF**, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada.html>), le site Web du fabricant www.allergan.ca, ou en téléphonant le 1-800-668-6424.

Allergan Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision 26 novembre 2018

Toutes les marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.

©2018 Allergan. Tous les droits sont réservés.