

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr APO-BIMATOPROST**

Bimatoprost Solution ophtalmique

0,03 % p/v

Traitement de l'hypertension oculaire

Analogue de prostamide

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

Numéro de contrôle de la présentation : 260048

Date d'homologation initiale :  
Novembre 21, 2013

Date de Révision :  
20 Juin 2022

## Table des matières

<b>PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
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 .....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	13
<b>PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>15</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	19
TOXICOLOGIE .....	25
RÉFÉRENCES.....	29
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>30</b>

<sup>Pr</sup> **APO-BIMATOPROST**

Bimatoprost Solution ophtalmique

0,03 % p/v

**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
Ophtalmique	Solution de bimatoprost à 0,03 %p/v	0,05 mg de chlorure de benzalkonium comme agent de conservation, acide citrique anhydre, chlorure de sodium, De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique peut être ajouté pour ajuster le pH., eau pour injection phosphate de sodium dibasique anhydre.

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

**APO-BIMATOPROST** (solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v) est indiquée pour :

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

**Gériatrie (> 65 ans) :**

Dans l'ensemble, aucune différence clinique n'a été observée sur le plan de l'innocité 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'innocité 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. APO-BIMATOPROST 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 (consulter la section intitulée [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique](#)).

### **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**

Les patients doivent apprendre à éviter que le bec verseur du flacon n'entre en contact avec l'œil ou les zones environnantes afin d'empêcher toute blessure ou toute contamination de la solution.

APO-BIMATOPROST peut être utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments ophtalmiques topiques pour diminuer la PIO. 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 APO-BIMATOPROST et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre (consulter la section intitulée [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique](#)).

## SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée,, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage de la solution APO-BIMATOPROST p/v chez l'humain. En cas de surdosage par solution ophtalmique de bimatoprost, le traitement vise à soulager les symptômes.

Au cours d'études 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/m<sup>2</sup>, est au moins 70 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 d'un flacon de solution ophtalmique de bimatoprost de 7,5 mL.

## 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 de l'iris peut être permanente.**

Solution ophtalmique de Bimatoprost à 0,03 % p/v 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. On s'attend à ce que la pigmentation augmente tant que solution ophtalmique de bimatoprost est administré. Dans les études cliniques, un noircissement notable de l'iris a été signalé chez 1,5 % des patients traités par solution ophtalmique de bimatoprost 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 ou 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 le changement de couleur peut être permanent. Les naevi et les épithéliques de l'iris ne devraient pas être touchés par le traitement.

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

On a signalé des cas de kératite bactérienne associée à l'utilisation de contenants multidoses de

produits ophtalmiques topiques. Ces contenants avaient été contaminés par inadvertance par des patients qui, dans la plupart des cas, présentaient une affection concomitante de la cornée ou une rupture de la surface épithéliale de l'œil. Consulter la section intitulée [RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT](#).

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

Consulter la section [TOXICOLOGIE](#).

### **Hépatique / biliaire / pancréatique**

solution ophtalmique de bimatoprost n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et, par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le médicament chez ces patients.

### **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.

### **Ophthalmologique**

APO-BIMATOPROST doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'une inflammation intraoculaire active (p. ex., uvéite).

Des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire de type cystoïde, ont été signalés pendant le traitement par solution ophtalmique de bimatoprost contre l'hypertension oculaire.

APO-BIMATOPROST doit être administré 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).

Solution ophtalmique de bimatoprost 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.

Il se peut que l'effet hypotensif des analogues de prostaglandine 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.

Dans les études sur solution ophtalmique de bimatoprost 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. Les patients qui utilisent solution

ophtalmique de bimatoprost avec d'autres analogues de prostaglandine doivent être surveillés afin de pouvoir noter les changements de la PIO.

Les principales études cliniques comprenaient des patients atteints de glaucome pseudoexfoliatif et pigmentaire et dont le nombre était proportionnel à la population. Tous ces patients ont répondu positivement au traitement par solution ophtalmique de bimatoprost. Cependant, comme le nombre absolu de ces patients dans les études est faible, l'analyse n'était pas statistiquement significative. Aucun des patients n'a abandonné le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou d'effets indésirables.

APO-BIMATOPROST contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation qui peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples. Si un patient porte des lentilles souples (hydrophiles), il faut lui expliquer qu'il doit retirer ses lentilles avant l'administration des gouttes de APO-BIMATOPROST et 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**

Solution ophtalmique de bimatoprost 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'airesous la courbe (ASC) des concentrations sanguines).

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes:** Dans le cadre d'études sur le développement embryonnaire et foetal effectuées chez des souris et des 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.

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). 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 APO-BIMATOPROST chez la femme enceinte. Comme les études sur la reproduction animale ne

permettent pas toujours de prédire la réponse de l'humain au médicament, solution ophtalmique de bimatoprost 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 APO-BIMATOPROST à une femme qui allaite.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Dans une étude clinique multicentrique d'une durée de 12 mois effectuée à double insu et contrôlée par un traitement actif, la plupart des effets indésirables étaient d'ordre oculaire et se sont révélés légers ou modérés et sans gravité. L'effet indésirable lié au traitement le plus souvent signalé était l'hyperémie conjonctivale (45 % des patients traités par le bimatoprost administré une fois par jour). Une augmentation de la pigmentation de l'iris a été rapportée chez 1,5 % des patients du groupe recevant une dose quotidienne.

### **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 de deux études cliniques multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles d'une durée de 12 mois menée auprès de 1 198 patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Les patients ont été répartis, selon un rapport 2:2:1, pour recevoir la solution de bimatoprost à 0,03 % p/v une ou deux fois par jour ou le timolol à 0,5 % deux fois par jour, soit la solution à laquelle elle était comparée. Le tableau 1 présente les effets indésirables liés au traitement qui ont été rapportés dans ces études (combinés). Les événements indésirables ont été codés à l'aide du dictionnaire COSTART disponible au moment de l'étude, mais ils sont présentés dans le tableau 1 à l'aide du système organique selon le MedDRA.

**Tableau 1 – Nombre (%) de patients ayant présenté des effets indésirables liés au traitement (incidence ≥ 1 %) dans les études de phase III d'une durée de 12 mois**

Appareil, système ou organe Terme privilégié	Bimatoprost 0,03 % p/v 1 f.p.j. n = 474 (%)	Bimatoprost 0,03 % p/v 2 f.p.j. n = 483 (%)	Timolol 0,05 % p/v 2 f.p.j. n = 241 (%)
<b>Troubles oculaires</b>			
hyperémie conjonctivale	212 (44,7 %)	271 (56,1 %)	32 (13,3 %)
croissance des cils	202 (42,6 %)	259 (53,6 %)	12 (5,0 %)
prurit oculaire	69 (14,6 %)	85 (17,6 %)	8 (3,3 %)
sécheresse oculaire	38 (8,0 %)	56 (11,6 %)	5 (2,1 %)
sensation de brûlure dans l'œil	33 (7,0 %)	32 (6,6 %)	25 (10,4 %)
pigmentation blépharique	26 (5,5 %)	55 (11,4 %)	1 (0,4 %)
sensation de corps étranger	26 (5,5 %)	48 (9,9 %)	5 (2,1 %)
douleur oculaire	24 (5,1 %)	45 (9,3 %)	8 (3,3 %)
troubles visuels	24 (5,1 %)	37 (7,7 %)	11 (4,6 %)
érythème de la paupière	18 (3,8 %)	19 (3,0 %)	2 (0,8 %)
décoloration des cils	15 (3,2 %)	25 (5,2 %)	1 (0,4 %)
écoulement oculaire	13 (2,7 %)	20 (4,1 %)	2 (0,8 %)
irritation oculaire	13 (2,7 %)	17 (3,5 %)	3 (1,2 %)
blépharite	12 (2,5 %)	14 (2,9 %)	4 (1,7 %)
kératite ponctuée superficielle	12 (2,5 %)	11 (2,3 %)	6 (2,5 %)
photophobie	8 (1,7 %)	33 (6,8 %)	1 (0,4 %)
conjonctivite allergique	7 (1,5 %)	7 (1,4 %)	0 (0,0 %)
épiphora	7 (1,5 %)	13 (2,7 %)	6 (2,5 %)
augmentation de la pigmentation de l'iris	7 (1,5 %)	9 (1,9 %)	0 (0,0 %)
perte d'acuité visuelle	7 (1,5 %)	7 (1,4 %)	2 (0,8 %)
asthénopie	6 (1,3 %)	15 (3,1 %)	1 (0,4 %)
cataracte (sans autre indication)	6 (1,3 %)	6 (1,2 %)	7 (2,9 %)
œdème conjonctival	6 (1,3 %)	9 (1,9 %)	3 (1,2 %)
érosion de la cornée	4 (0,8 %)	5 (1,0 %)	3 (1,2 %)
sensation de piquûre dans l'œil	4 (0,8 %)	10 (2,1 %)	4 (1,7 %)
prurit de la paupière	1 (0,2 %)	20 (4,1 %)	1 (0,4 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>			
asthénie	6 (1,3 %)	7 (1,4 %)	2 (0,8 %)
<b>Infections et infestations</b>			
infection	6 (1,3 %)	3 (0,6 %)	1 (0,4 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>			
étourdissements	4 (0,8 %)	3 (0,6 %)	1 (1,2 %)
céphalées	16 (3,4 %)	15 (3,1 %)	9 (3,7 %)

Appareil, système ou organe Terme privilégié	Bimatoprost 0,03 % p/v 1 f.p.j. n = 474 (%)	Bimatoprost 0,03 % p/v 2 f.p.j. n = 483 (%)	Timolol 0,05 % p/v 2 f.p.j. n = 241 (%)
<b>Troubles psychiatriques</b>			
dépression	0 (0,0 %)	5 (1,0 %)	1 (0,4 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
rhinite	2 (0,4 %)	9 (1,9 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
hirsutisme	5 (1,1 %)	7 (1,4 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles vasculaires</b>			
hypertension	8 (1,7 %)	9 (1,9 %)	2 (0,8 %)

Les effets indésirables liés au traitement, en particulier l'hyperémie conjonctivale (3,4 %), ont entraîné l'arrêt du traitement chez 5,7 % des patients. Seulement 1,1 % des patients du groupe recevant solution ophtalmique de bimatoprost une fois par jour ont abandonné le traitement en raison d'un manque d'efficacité.

#### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques peucourants (< 1 %)**

**Troubles oculaires:** blépharospasme, conjonctive (sans autre indication), œdème de la paupière, chalazion, œdème oculaire, orgelet, enflure de la conjonctive, folliculose de la conjonctive, paupière (sans autre indication), douleur de la paupière, iritis (inflammation oculaire), kératite, perte de champ visuel, corps flottants du vitré, diplopie.

**Troubles cardiaques:** douleurs thoraciques, palpitations.

**Troubles gastro-intestinaux:** sécheresse buccale, dyspepsie.

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration:** anomalies aux tests de la fonction hépatique.

**Troubles du système immunitaire:** prurit.

**Troubles du métabolisme et de l'alimentation:** œdème périphérique, hypercholestérolémie.

**Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs:** arthrite.

**Troubles du système nerveux:** somnolence, nervosité.

**Troubles psychiatriques:** anxiété, insomnie.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:** bronchite, exacerbation de la toux, pharyngite, sinusite, dyspnée.

**Troubles de la peau et de l'hypoderme:** éruption cutanée.

**Troubles génito-urinaires:** cystite, urines anormales.

#### **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 Solution ophtalmique de bimatoprost. 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:** œdème de la paupière, œdème maculaire, enfoncement du sillon palpébral (énophtalmie), érythème (périorbitaire), gêne oculaire.

**Troubles gastro-intestinaux:** nausées.

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

**Troubles du système nerveux:** étourdissements, céphalées.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:** asthme, exacerbations de l'asthme.

**Troubles de la peau et de l'hypoderme:** hirsutisme, coloration anormale de la peau.

**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 prévue 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 plus, les voies du métabolisme et de l'excrétion sont multiples.

### 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

Solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v est un analogue de prostamide synthétique structurellement relié à la prostaglandine F<sub>2</sub>-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 F<sub>2</sub>-alpha, une substance d'origine naturelle. 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**

On a évalué l'effet de solution ophtalmique de bimatoprost dans les 12 premières heures suivant l'administration d'une dose 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 % p/v entre 12 et 24 heures après l'instillation. La PIO moyenne 12 heures après l'administration du médicament était de 17,7 mm Hg et de 16,9 mm Hg 24 heures après. 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 % p/v 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 % p/v 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<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jours, respectivement, et des valeurs moyennes d' $ASC_{0-24 h}$  de 0,074 et de 0,096 ng•h/mL les 7<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> 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 quotidienne ou biquotidienne. La posologie unique 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 mcg/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 puisque le bimatoprost présentait un profil d'efficacité et d'innocuité similaire chez les jeunes patients et les patients âgés ayant participé aux essais cliniques.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver **APO-BIMATOPROST** dans son contenant d'origine à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Jeter toute solution non utilisée à la fin du traitement.

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

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

**APO-BIMATOPROST** est présenté sous forme stérile dans un flacon distributeur blanc en polyéthylène à basse densité (PEBD) avec embout et est muni d'un capuchon blanc en copolymère de polyéthylène à haute densité (PEHD). Il est offert dans les formats suivants : 3, 5 ou 7,5 ml.

**APO-BIMATOPROST** est une solution claire, isotonique, tamponnée, avec agent de conservation, incolore et stérile, ayant un pH compris entre 6,8 et 7,8, et une osmolalité se situant entre 260 et 320 mOsmol/kg.

Chaque ml de la solution ophtalmique **APO-BIMATOPROST** contient 0,3 mg de bimatoprost ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : 0,05 mg de chlorure de benzalkonium comme agent de conservation, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique anhydre, acide citrique anhydre et eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique peut être ajouté pour ajuster le pH.

## PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

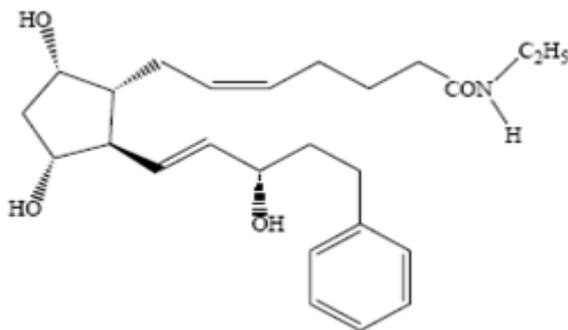
#### Substance pharmaceutique

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:  $C_{25}H_{37}NO_4$ ; 415,58 g/mol

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.

Point de fusion :  $68^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Rotation optique :  $[\alpha_D] +33$  à  $37^{\circ}\text{C}$

Solubilité dans des solutions ayant un pH de 2 à 9 : 0,04 mg/mL

pKa:  $16.46 \pm 0.46$

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques et méthodologie des essais

**Tableau 2 – Sommaire des données démographiques recueillies auprès des patients participant aux essais cliniques pour certaines indications**

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Participants (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
008	À répartition aléatoire, multicentrique, à double insu et en groupes parallèles	Bimatoprost à 0,03 % p/v 1 f.p.j. Bimatoprost à 0,03 % p/v 2 f.p.j. Timolol à 0,5 % p/v 2 f.p.j. Voie ophtalmique; 1 goutte	Bim 1 f.p.j.: 240 Bim 2 f.p.j.: 240 Tim 2 f.p.j.: 122	60,7 ans (22 à 90)	H: 279 F: 323
009		dans chaque œil touché, selon le schéma posologique correspondant. 12 mois	Bim 1 f.p.j.: 234 Bim 2 f.p.j.: 243 Tim 2 f.p.j.: 119	62,4 ans (26 à 92)	H: 262 F: 334

Deux études cliniques multicentriques à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles d'une durée de 12 mois ont été effectuées auprès de 1 198 patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Les patients ont été répartis, selon un rapport 2:2:1, pour recevoir la APO-BIMATOPROST une ou deux fois par jour ou le timolol à 0,5 % deux fois par jour, soit la solution à laquelle elle était comparée. La dose recommandée est d'une goutte dans l'œil ou dans les yeux atteints, une fois par jour en soirée. Solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v 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. Chez ces patients, la PIO initiale moyenne était de 26 mm Hg (plage de 22 à 34 mm Hg). Le timolol administré deux fois par jour servait de témoin actif. Pendant les 12 mois du traitement, les réductions moyennes variaient de 7,92 à 8,75 mm Hg avec le bimatoprost 1 f.p.j., comparativement au timolol 2 f.p.j. qui a entraîné des réductions moyennes variant de 6,03 à 6,48 mm Hg. La réduction de la PIO observée avec le schéma thérapeutique unique quotidien (le soir) s'est maintenue tout au long de l'intervalle de 24 heures. Pendant les 12 mois de l'étude, la variation moyenne de la PIO, par rapport aux valeurs de départ, était significativement plus élevée, sur le plan statistique, avec solution ophtalmique de bimatoprost, comparativement au timolol, à toutes les périodes d'évaluation (voir le tableau 3).

## Résultats des études

**Tableau 3 – Résultats des études 008 et 009. Effet sur la pression intraoculaire (PIO)**

		PIO moyenne		Variation moyenne de la PIO par rapport aux valeurs de départ	
	Visite	Bimatoprost 1 f.p.j. (N = 474)	Timolol (N = 241)	Bimatoprost 1 f.p.j. (N = 474)	Timolol (N = 241)
8 h*	Début de l'étude	25,95	25,81	---	---
	Mois 3	17,20 <sup>a</sup>	19,32	-8,75 <sup>b</sup>	-6,48
	Mois 6	17,67 <sup>a</sup>	19,34	-8,28 <sup>b</sup>	-6,48
	Mois 12	18,03	19,78	-7,92 <sup>b</sup>	-6,03
10 h	Début de l'étude	24,67	24,06	---	---
	Mois 3	16,38 <sup>a</sup>	18,24	-8,29 <sup>b</sup>	-5,82
	Mois 6	16,59	18,47	-8,09 <sup>b</sup>	-5,57
	Mois 12	17,03 <sup>a</sup>	18,77	-7,64 <sup>b</sup>	-5,29
16 h	Début de l'étude	23,80	23,23	---	---
	Mois 3	16,72 <sup>a</sup>	18,48	-7,08 <sup>b</sup>	-4,7
	Mois 6	16,81 <sup>a</sup>	18,68	-7,01 <sup>b</sup>	-4,53
	Mois 12	17,41 <sup>a</sup>	19,24	-6,39 <sup>b</sup>	-3,96
20 h <sup>c</sup>	Début de l'étude	22,08	22,42	---	---
	Mois 3	16,42 <sup>a</sup>	18,23	-5,66 <sup>b</sup>	-4,18
	Mois 6	16,61 <sup>a</sup>	19,16	-5,47 <sup>b</sup>	-3,25
	Mois 12	16,99 <sup>a</sup>	19,72	-5,08 <sup>b</sup>	-2,69

\* 8 h correspond à l'évaluation horaire réalisée 12 heures après la dose.

Remarque : la dose était administrée après les examens réalisés à 8 h et à 20 h.

- a Bimatoprost supérieur au timolol (p 0,001)
- b Bimatoprost supérieur au timolol d'après les variations moyennes par rapport aux valeurs de départ (test de Dunnett, p 0,050).
- c Évaluations de 20 h réalisées à certains centres d'étude seulement (N = 189).

Pendant les 12 mois de l'étude, solution ophtalmique de bimatoprost a entraîné une réduction prévisible de la PIO jusqu'à des valeurs de 22 mm Hg ou moins chez plus de 90 % des patients, près de 50 % des patients présentant une PIO de 17 mm Hg ou moins (voir le tableau 4).

Tableau 4 – Répartition de la PIO pendant les 12 mois de l'étude

Visite	PIO (mm Hg)	Bimatoprost 1 f.p.j. (N = 474)	Timolol (N = 241)
<b>Semaine 2</b>	# 13	8,5 % (40)	5,8 % (14)
	> 13 à # 17	41,5 % (194)	22,8 % (55)
	> 17 à # 22	43,4 % (203)	47,3 % (114)
	> 22	6,6 % (31)	24,1 % (58)
<b>Semaine 6</b>	# 13	9,8 % (46)	2,9 % (7)
	> 13 à # 17	40,1 % (189)	27,4 % (66)
	> 17 à # 22	42,0 % (198)	49,0 % (118)
	> 22	8,1 % (38)	20,7 % (50)
<b>Mois 3</b>	# 13	9,9 % (47)	4,6 % (11)
	> 13 à # 17	46,6 % (221)	27,4 % (66)
	> 17 à # 22	36,5 % (173)	49,0 % (118)
	> 22	7,0 % (33)	19,1 % (46)
<b>Mois 6</b>	# 13	7,6 % (36)	3,3 % (8)
	> 13 à # 17	41,6 % (197)	24,1 % (58)
	> 17 à # 22	42,0 % (199)	56,4 % (136)
	> 22	8,9 % (42)	16,2 % (39)
<b>Mois 12</b>	#13	6,3 % (30)	2,5 % (6)
	> 13 à # 17	39,5 % (187)	22,4 % (54)
	> 17 à #22	44,5 % (211)	55,2 % (133)
	> 22	9,7 % (46)	19,9 % (48)

Pendant les 12 mois de l'étude, seulement 1,1 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'un manque d'efficacité.

Des phases de prolongation ont suivi les deux études de 12 mois sur l'efficacité (études 008 et 009) dans le but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de solution ophtalmique de bimatoprost, comparativement à une solution ophtalmique de timolol à 0,5 % p/v, jusqu'à quatre ans durant. Le tableau ci-dessous présente le nombre de patients ayant pris part à chaque phase de prolongation et l'ayant terminée:

**Tableau 5 – Nombre de patients admis aux phases de prolongation sur l’innocuité et l’efficacité à longterme et les ayant terminées**

	Phase de prolongation Mois 12 à 24 <sup>1</sup>	Phase de prolongation Mois 24 à 36 <sup>2</sup>	Phase de prolongation Mois 36 à 48 <sup>2</sup>
<b>Nombre de participants à la phase</b>	379	183	152
<b>Nombre de participants ayant terminé la phase</b>	284	162	141

<sup>1</sup> Les patients ont été traités avec Solution ophtalmique de bimatoprost 1 f.p.j., avec Solution ophtalmique de bimatoprost 2 f.p.j. ou avec le timolol 2 f.p.j.

<sup>2</sup> Les patients ont été traités avec Solution ophtalmique de bimatoprost 1 f.p.j. ou avec le timolol 2 f.p.j.

L’augmentation de la pigmentation de l’iris a été signalée chez 1,7 % des patients (16/957) recevant n’importe quelle dose de bimatoprost (c.-à-d. une ou deux fois par jour) et elle s’est produite pendant la première année de traitement. On n’a noté aucun nouveau signalement ni aucune aggravation après la première année chez 3 patients parmi les 16 qui ont présenté une augmentation de la pigmentation de l’iris et qui ont poursuivi le traitement pendant 3 autres années (durée totale du traitement: 4 ans). Cependant, ceci peut en partie s’expliquer par le petit nombre de patients suivis ou par la faible sensibilité ou la variabilité prévue des méthodes photographiques utilisées pour évaluer la pigmentation, ou pour les deux raisons.

Aucun patient n’a cessé le traitement avec solution ophtalmique de bimatoprost en raison de l’augmentation de la pigmentation de l’iris. La réduction de la PIO s’est maintenue pendant les quatre années, et la réduction moyenne de la PIO, par rapport aux valeurs initiales, était invariablement supérieure avec solution ophtalmique de bimatoprost, comparativement à celle observée avec le timolol à toutes les évaluations horaires ( $p < 0,01$ ).

Parmi les patients qui ont terminé l’étude de prolongation de 4 ans, 27 ont été admis dans une étude de suivi ouverte pour une année supplémentaire de traitement avec Solution ophtalmique de bimatoprost; parmi ces 27 patients, 20 avaient été traités avec le bimatoprost pendant 4 ans. Un des patients a présenté une augmentation de la pigmentation de l’iris pendant la première année de traitement avec le bimatoprost, mais aucune intensification de la pigmentation n’a été notée chez ce patient pendant la 5<sup>e</sup> année de la prolongation par comparaison avec la photographie prise au début de l’étude.

## 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.

## Métabolisme et pharmacocinétique

### *Pharmacocinétique ophtalmologique*

Après l'instillation d'une goutte de <sup>3</sup>H-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 CE<sub>50</sub> *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<sub>max</sub> 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, de 29 et de 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 extrahépatique.

#### *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 <sup>3</sup>H-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 <sup>3</sup>H-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 <sup>3</sup>H-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 glycuconjugaison, hydroxylation, déamidation et N-déséthylation, et les métabolites sous forme glycuconjuguée 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 <sup>3</sup>H-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 <sup>3</sup>H-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 <sup>3</sup>H-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  $5 \pm 2$  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 quotidienne.

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, par rapport à la posologie unique quotidienne (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 quotidienne quant à l'efficacité.

Dans une étude réalisée auprès de 106 patients, on a évalué pendant 28 jours l'administration unique quotidienne (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. 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 similaires. Le tableau 6 présente la réduction moyenne de la PIO.

**Tableau 6 – 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 unquotidienne, 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 unquotidienne 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 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 unquotidienne 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 humain 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<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jours, s'élevant à 0,0721 et 0,0822 ng/mL, respectivement. Les valeurs moyennes de l' $ASC_{0-24\text{ h}}$  étaient elles aussi comparables les 7<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> 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 unquotidienne 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' $ASC_{0-24\text{ h}}$  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 mcg/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 radiomarqué (3,12 mcg/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 chez la souris et des doses pouvant atteindre 3 mg/kg administrées par voie intraveineuse chez le rat 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 % p/v ou à 0,1 % p/v 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 le bimatoprost à 0,03 % p/v 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 % p/v ou à 0,1 % p/v 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 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 le bimatoprost à 0,03 % p/v à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines. (Chez l'humain, la dose est calculée comme 21 mcg dans une goutte de 35 mcL administrée une fois par jour dans les deux yeux – la dose n'est pas basée sur la goutte de 28 mcL utilisée dans les études de phase III.)

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 avec la dose clinique recommandée. 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 dépassant largement la dose recommandée chez l'humain (460 fois plus élevée).

On a observé une augmentation des taux sériques de transaminase glutamique-oxaloacétique et de transaminase glutamique-pyruvique (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 au moins 1 538 fois supérieure à celle obtenue chez l'humain au cours d'un traitement par le bimatoprost à 0,03 % p/v 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 avec la dose clinique prévue chez l'humain. 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 avec la dose clinique prévue de bimatoprost.

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 le bimatoprost à 0,03 % p/v 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 mutagenicité 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 mutagenicité à des concentrations pouvant atteindre 5 000 mcg 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 mcg/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 (environ 192 ou 291 fois l'exposition humaine selon l'ASC des concentrations sanguines) 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<sup>e</sup> 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 le bimatoprost à 0,03 % p/v 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 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> 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. Chez les souris et les rats, la plus faible dose efficace de 0,3 mg/kg a entraîné une exposition générale (ASC) qui était au moins 33 ou 97 fois supérieure, respectivement, à celle observée chez les humains traités avec la dose clinique recommandée.

#### *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 à la dose clinique recommandée) ou plus de bimatoprost a entraîné des signes de toxicité maternelle tels que diminution de la durée de la gestation, augmentation des résorptions tardives, cas de mortalité fœtale et de mortalité postnatale ainsi que 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, 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. VanDenburg 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 F<sub>2</sub>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.
6. 6 Monographie De Produit - LUMIGAN® solution ophtalmique de (bimatoprost) à 0,03 % p/v, Numéro de contrôle de la présentation: 219412 Allergan Inc. Dernière révision: 26 novembre 2018.

## RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr APO-BIMATOPROST

#### Solution ophtalmique de bimatoprost

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **APO-BIMATOPROST** 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 **APO-BIMATOPROST**.

#### **Pourquoi APO-BIMATOPROST est-il utilisé?**

Les gouttes oculaires **APO-BIMATOPROST** 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.

#### **Comment APO-BIMATOPROST agit-il?**

**APO-BIMATOPROST** 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. **APO-BIMATOPROST** 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 APO-BIMATOPROST?**

Ingrédient médicinal : Bimatoprost

Ingrédients non médicinaux : 0,05 mg de chlorure de benzalkonium comme agent de conservation, acide citrique anhydre, chlorure de sodium, De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique peut être ajouté pour ajuster le pH., eau pour injection phosphate de sodium dibasique anhydre.

#### **APO-BIMATOPROST est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Solution ophtalmique à 0,03 % p/v

#### **N'utilisez pas APO-BIMATOPROST si :**

- vous êtes allergique au bimatoprost, à l'un des autres ingrédients ou à l'un des composants du contenant ([voir la section intitulée Quels sont les ingrédients](#)).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-BIMATOPROST, 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 **APO-BIMATOPROST** 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 votre 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 **APO-BIMATOPROST**.
- 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**

**APO-BIMATOPROST** 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 **APO-BIMATOPROST** (surdose) peut entraîner une pigmentation de l'iris. L'emploi de **APO-BIMATOPROST** 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 **APO-BIMATOPROST**. 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 **APO-BIMATOPROST**.

#### **Changement de vision**

L'utilisation de **APO-BIMATOPROST** 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**

**APO-BIMATOPROST :**

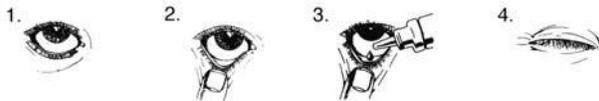
Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée au sujet de **APO-BIMATOPROST**.

**Comment prendre APO-BIMATOPROST :**

- N'utiliser pas le flacon si le sceau de sécurité du goulot a été brisé avant sa première utilisation.
- Utilisez toujours **APO-BIMATOPROST** en suivant les directives de votre professionnel de la santé.
- **APO-BIMATOPROST** contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation, qui peut décolorer les lentilles cornéennes souples. Si vous portez des lentilles, retirez-les avant d'utiliser **APO-BIMATOPROST**. Attendez 15 minutes après l'administration des gouttes avant de remettre vos lentilles.
- Si vous utilisez **APO-BIMATOPROST** en même temps que d'autres gouttes pour les yeux, attendez au moins cinq (5) minutes entre l'administration de chaque produit.
- Pour aider à prévenir les infections, évitez que l'embout du compte-gouttes ne touche votre œil ou autre chose. Remettez le capuchon et fermez le flacon dès que vous avez terminé.

Suivez les étapes ci-dessous pour utiliser **APO-BIMATOPROST** correctement :

1. Lavez-vous les mains. Inclinez la tête vers l'arrière et fixez le plafond. (Voir illustration 1)
2. Tirez doucement la paupière inférieure pour former une petite poche. (Voir illustration 2)
3. Retournez le flacon et appuyez délicatement pour libérer une goutte dans la petite pochette de la paupière. Si la goutte tombe à côté de l'œil, recommencez. (Voir illustration 3)
4. Relâchez la paupière et fermez l'œil pendant 30 secondes. (Voir illustration 4)



5. Répétez les étapes 1 à 4 dans l'autre œil si les deux yeux ont besoin d'un traitement.

**Dose habituelle:**

La dose recommandée est une goutte de **APO-BIMATOPROST** dans chaque œil à traiter, une fois par jour, le soir.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'**APO-BIMATOPROST**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

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 prendre **APO-BIMATOPROST**, 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 APO-BIMATOPROST?**

En utilisant **APO-BIMATOPROST**, 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.

Comme tout médicament, **APO-BIMATOPROST** peut occasionner des effets indésirables. La plupart de ces effets indésirables sont bénins. S'ils persistent ou s'ils vous inquiètent, consultez votre médecin.

**Les effets secondaires pourraient inclure :**

- Croissance des cils, changement de couleur des cils
- Démangeaisons, rougeur, irritation et sècheresse 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 **APO-BIMATOPROST** 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/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.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 :

Conserver **APO-BIMATOPROST** dans son contenant d'origine à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Jeter toute solution non utilisée à la fin du traitement.

Ne pas utiliser les gouttes après la date de péremption (voir l'inscription « Exp. ») indiquée sur le flacon et la boîte.

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

### Pour en savoir davantage au sujet de APO-BIMATOPROST, 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en composant le 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto, (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 20 Juin 2022