

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

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

Solution topique de bimatoprost

Solution, 0,03 % p/v, topique

Analogue de prostamide

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date d'homologation initiale :  
10 septembre 2013

Date de révision :  
13 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263284

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

s.o.

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	4
4.3 Reconstitution .....	5
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose oubliée .....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	10
7.1.3 Enfants .....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	10
8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques .....	12

8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives .....	12
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	12
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>13</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13
9.3	Interactions médicament-comportement .....	13
9.4	Interactions médicament-médicament .....	13
9.5	Interactions médicament-aliment .....	13
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale.....	13
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	14
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>14</b>
10.1	Mode d'action .....	14
10.2	Pharmacodynamie.....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	14
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....</b>	<b>16</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>18</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>19</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	19
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>22</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>22</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>25</b>
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....</b>		<b>26</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

APO-BIMATOPROST (solution topique de bimatoprost à 0,03 % p/v) est indiqué pour :

- traiter l'hypotrichose des cils en stimulant leur croissance, notamment leur longueur, leur épaisseur et leur assombrissement.

Les patients n'ayant pas de cils visibles n'ont pas été étudiés.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

#### **1.2 Personnes âgées**

On n'a observé aucune différence globale sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les autres patients adultes. À utiliser selon les indications chez l'adulte.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- APO-BIMATOPROST est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à un composant de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

Sans objet.

#### **4.2 Posologie recommandée et modification posologique**

- Le recours à un dispositif et à une procédure d'administration spéciaux est recommandé pour administrer la bonne dose d'APO-BIMATOPROST une fois par soir. On procède en ajoutant UNE SEULE goutte de la solution médicamenteuse sur un applicateur spécial à l'aide duquel on applique le médicament sur le bord de la paupière supérieure de l'œil, en suivant la procédure d'administration recommandée. Voir [4.4 Administration](#). Ainsi, seule une petite fraction de la solution déposée sur l'applicateur/le dispositif est effectivement administrée chaque jour sur la partie dermique du bord de la paupière supérieure de chaque œil. La procédure d'administration recommandée doit être suivie étroitement de manière à ce que la dose recommandée soit bien appliquée. Voir [4.4 Administration](#).

- Les applications supplémentaires d'APO-BIMATOPROST ne stimuleront pas davantage la croissance des cils et peuvent augmenter le risque d'effets indésirables. Voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#).
- Après l'arrêt du traitement, la croissance des cils devrait reprendre graduellement le rythme qu'elle avait avant le traitement.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

#### **4.3 Reconstitution**

Sans objet.

#### **4.4 Administration**

APO-BIMATOPROST est conçu pour être administré par voie topique cutanée sur le bord de la paupière supérieure.

La procédure d'administration suivante doit être suivie étroitement de manière à bien administrer la dose recommandée.

Bien démaquiller et nettoyer le visage, et retirer les lentilles cornéennes. Le soir, déposer une SEULE goutte de solution APO-BIMATOPROST sur l'applicateur stérile jetable fourni avec le produit et l'appliquer de façon égale le long de la peau du bord de la paupière supérieure, à la base des cils. Le bord de la paupière supérieure, dans la zone de croissance des cils, devrait être légèrement humide, mais le liquide ne doit pas couler. Éponger tout excès de solution qui pourrait s'écouler du bord de la paupière supérieure à l'aide d'un mouchoir en papier ou d'un autre tissu absorbant. Jeter l'applicateur après une utilisation et répéter les étapes pour l'autre paupière supérieure à l'aide d'un NOUVEL applicateur stérile.

- Ne pas appliquer APO-BIMATOPROST directement dans l'œil.
- Ne pas ajouter plus d'une goutte sur l'applicateur.
- Éponger tout excès de solution qui pourrait s'écouler du bord de la paupière supérieure à l'aide d'un mouchoir en papier ou d'un autre matériau absorbant.
- Ne pas administrer le médicament plus d'une fois par jour.
- Ne pas appliquer APO-BIMATOPROST sur la paupière inférieure.
- Ne pas utiliser le même applicateur sur plus d'un œil.
- Ne pas réutiliser les applicateurs.
- Ne pas modifier l'applicateur de quelque manière que ce soit.
- N'employer aucun autre type d'applicateur/de brosse pour l'application d'APO-BIMATOPROST.

Voir [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS, Comment prendre APO-BIMATOPROST](#).

#### **4.5 Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose, il faut aviser les patients de prendre la dose suivante le lendemain, selon l'horaire habituel.

## 5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun renseignement sur le surdosage d'APO-BIMATOPROST chez l'humain. En cas de surdose de bimatoprost en solution topique, le traitement doit être symptomatique. En cas d'ingestion accidentelle de bimatoprost en solution topique, les renseignements suivants peuvent être utiles : dans le cadre 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 165 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 3 mL de solution topique de bimatoprost.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1. Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Solution à 0,03 % p/v	acide citrique anhydre, chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation, chlorure de sodium, eau pour injection et phosphate de sodium dibasique anhydre. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

APO-BIMATOPROST en solution topique à 0,03 % p/v est offert en flacon de polypropylène blanc opaque muni d'un compte-gouttes en polypropylène translucide et d'un capuchon en polypropylène turquoise opaque et conditionné en flacon de 5 mL contenant 3 mL de solution stérile, accompagné de 60 applicateurs jetables.

La solution topique APO-BIMATOPROST à 0,03 % p/v est une solution claire, isotonique, tamponnée, avec agent de conservation, incolore et stérile, ayant un pH de 7,3 ± 0,5, et une osmolalité d'environ 290 mOsm/kg.

APO-BIMATOPROST en solution topique à 0,03 % p/v est conditionné comme suit :

- Flacon de 3 mL contenant une solution stérile, accompagné de 60 applicateurs stériles jetables emballés dans un emballage-coque distinct. Ces deux éléments, comprenant la solution et les applicateurs, sont réunis dans une boîte.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Les patients traités par l'APO-BIMATOPROST doivent être informés du risque d'augmentation de la pigmentation de l'iris (PI).

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Le bimatoprost ne s'est révélé ni cancérogène ni mutagène chez l'animal et dans les études *in vitro*. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Comme dans le cas de tout médicament ophtalmique, si la vision devient temporairement floue après l'application de la solution sur les cils de la paupière supérieure, le patient doit attendre que sa vision s'améliore avant de conduire ou d'utiliser des machines.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Le bimatoprost en solution topique n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et doit, par conséquent, être utilisé avec prudence chez ces patients.

### **Fonction visuelle**

Pigmentation de l'iris :

Les produits contenant du bimatoprost, notamment la solution ophtalmique de bimatoprost et la solution topique de bimatoprost, ont été associés à une PI. Voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#). L'expérience clinique des produits contenant du bimatoprost indique qu'une modification de la couleur de l'iris peut ne pas être observable pendant des semaines, voire des mois, ou même plus longtemps, bien que certains rapports en fassent état avec une durée de traitement plus courte. Les causes associées ne sont pas connues. Voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#).

Généralement, dans les cas de PI associée au bimatoprost, la pigmentation brune accrue autour de la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie de l'iris et peut affecter l'ensemble de l'iris. La modification de couleur peut ne pas être symétrique dans l'iris d'un même œil ou dans les iris des deux yeux. Des taches plus foncées ou brunes ont été signalées dans quelques-uns des cas observés après la commercialisation du bimatoprost en solution topique. Voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#). La PI induite par le bimatoprost est très probablement permanente. En cas de PI, il faut cesser le traitement par l'APO-BIMATOPROST.

L'exposition globale au bimatoprost étant considérablement plus faible avec le bimatoprost en solution topique qu'avec le bimatoprost en solution ophtalmique, dans les conditions d'utilisation approuvées, le risque de PI associé au bimatoprost en solution topique devrait être très faible comparativement au risque associé à l'utilisation du bimatoprost en solution ophtalmique. Cependant, des cas de PI plus nombreux que prévu ont été signalés chez des patients traités par le bimatoprost en solution topique. Comme une utilisation inappropriée du médicament peut jouer un rôle dans l'augmentation du risque de PI associé au bimatoprost en solution topique, il est important d'insister sur la bonne façon d'utiliser le produit et de conseiller aux patients d'employer le bimatoprost en solution topique conformément à la procédure d'administration spécialisée. Voir [4.4 Administration](#).

Contamination de la solution topique de bimatoprost ou de ses applicateurs

L'embout du flacon d'APO-BIMATOPROST ne doit pas entrer en contact avec l'œil, les structures avoisinantes, les doigts, ni toute autre surface pour éviter une lésion oculaire ou la contamination de la solution. Il est important d'appliquer l'APO-BIMATOPROST selon les directives d'utilisation, en déposant une goutte sur l'applicateur à usage unique pour un seul œil. Chaque applicateur stérile qui accompagne

la solution doit être utilisée pour un seul œil puis jetée, car la réutilisation de l'applicateur augmente le risque de contamination et d'infection. On a signalé des cas de kératite bactérienne associée à l'utilisation de flacons multidoses de produits ophtalmiques topiques. Voir [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS, Comment prendre APO-BIMATOPROST](#).

Effets sur la pression intraoculaire :

La solution ophtalmique de bimatoprost diminue la pression intraoculaire (PIO) lorsqu'elle est instillée directement dans l'œil des patients dont la PIO est élevée. Pendant les essais cliniques, le bimatoprost en solution topique a diminué la PIO chez les patients dont la PIO n'était pas élevée, mais l'ampleur de la diminution ne soulevait aucune inquiétude sur le plan clinique.

Dans les études sur l'hypertension oculaire menées avec le bimatoprost en solution ophtalmique, il a été démontré que l'exposition de l'œil à plus d'une dose quotidienne de bimatoprost peut diminuer l'effet hypotensif sur la PIO. Chez les patients qui utilisent le bimatoprost en solution ophtalmique ou d'autres analogues de prostaglandines pour le traitement d'une PIO élevée, l'administration concomitante de bimatoprost en solution topique peut nuire à l'obtention de la diminution recherchée de la PIO. Les patients qui utilisent un analogue de prostaglandines, notamment le bimatoprost en solution ophtalmique, pour diminuer la PIO ne doivent pas employer l'APO-BIMATOPROST sans avoir consulté leur médecin au préalable. De plus, ils doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler toute modification de leur PIO.

Inflammation intraoculaire :

L'APO-BIMATOPROST doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'une inflammation intraoculaire active (p. ex. uvéite) à cause du risque d'exacerbation de l'inflammation.

Œdème maculaire :

Des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire de type cystoïde, ont été signalés pendant le traitement par le bimatoprost en solution ophtalmique à 0,03 % d'une PIO élevée. L'APO-BIMATOPROST doit être administrée 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.

Utilisation avec les lentilles cornéennes :

Les lentilles cornéennes doivent être retirées avant l'application de l'APO-BIMATOPROST et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Les patients doivent être informés que l'APO-BIMATOPROST contient du chlorure de benzalkonium, lequel peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples.

### **Fonction rénale**

Le bimatoprost en solution topique n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale et doit, par conséquent, être utilisé avec prudence chez ces patients.

### **Santé reproductive : risques pour les femmes et les hommes**

- **Fertilité**

Le bimatoprost n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez les rats mâles et femelles à des doses pouvant atteindre 0,6 mg/kg/jour (environ 103 fois l'exposition chez l'humain selon l'aire sous la courbe [ASC] des concentrations sanguines obtenue après l'administration oculaire).

### **Peau**



Croissance de poils à l'extérieur de la zone traitée :

Il est possible que des poils poussent dans des zones où le bimatoprost en solution topique entre en contact de façon répétée avec la surface de la peau. Il est important d'appliquer l'APO-BIMATOPROST uniquement sur la peau située sur le bord de la paupière supérieure, à la base des cils, à l'aide d'un applicateur stérile qui accompagne la solution et d'essuyer soigneusement tout excédent de l'APO-BIMATOPROST sur le bord de la paupière pour éviter que la solution ne coule sur les joues ou sur d'autres zones de la peau.

Pigmentation des paupières :

On a signalé que le bimatoprost peut causer une modification pigmentaire (assombrissement) des tissus pigmentés périorbitaires et des cils. Cette augmentation de la pigmentation devrait persister pendant toute la période d'administration du bimatoprost, mais elle a été décrite comme un phénomène réversible à l'arrêt du traitement par le bimatoprost chez la plupart des patients.

Les modifications pigmentaires (assombrissement) des paupières observées chez les patients ayant reçu la solution ophtalmique de bimatoprost pendant les essais cliniques étaient périorbitaires, alors que les modifications signalées pendant les essais cliniques sur l'administration de la solution topique de bimatoprost étaient limitées à la zone d'application ciblée (paupière supérieure) et survenaient moins souvent.

Patients n'ayant pas de cils visibles – alopécie :

L'efficacité et l'innocuité du bimatoprost en solution topique n'ont pas été étudiées chez les patients n'ayant pas de cils visibles en raison d'une maladie ou affection systémique sous-jacente (p. ex. pelade décalvante ou trichotillomanie) ou d'une alopécie médicamenteuse (p. ex. antinéoplasiques cytotoxiques). Il est recommandé de prendre en charge de façon appropriée la maladie ou l'affection systémique sous-jacente avant d'envisager un traitement par l'APO-BIMATOPROST.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'administration du bimatoprost en solution topique n'a été menée chez les femmes enceintes. Étant donné que les études de reproduction menées chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, l'APO-BIMATOPROST ne devrait pas être administré pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Dans le cadre d'études sur le développement embryo-fœtal menées chez des souris et des rates gravides, des cas d'avortement ont été observés à des doses orales de bimatoprost au moins 33 ou 97 fois supérieures, respectivement, à l'exposition prévue chez l'humain (ASC) après l'administration oculaire de la solution ophtalmique de bimatoprost.

Une toxicité maternelle et une diminution du poids corporel des rats ont été observées lorsque les rates ont reçu des doses orales qui étaient au moins 41 fois supérieures à l'exposition prévue chez l'humain (ASC) après l'administration oculaire de la solution ophtalmique de bimatoprost. Voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Étant donné que la dose clinique du bimatoprost en solution topique représente une fraction de la dose du bimatoprost en solution ophtalmique, on s'attend à ce que les marges de sécurité ci-dessus en ce qui

concerne l'effet pour la mère et l'effet embryo-fœtal soient plus élevées pour le bimatoprost en solution topique.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le bimatoprost est excrété dans le lait maternel même si, dans les études menées chez l'animal, il a été démontré que le bimatoprost est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, et compte tenu du rapport bienfait/risque, il faut faire preuve de prudence lorsque l'APO-BIMATOPROST est administré à une femme qui allaite.

### 7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

### 7.1.4 Personnes âgées

On n'a observé aucune différence globale sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les autres patients adultes. À utiliser selon les indications chez l'adulte.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans une étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par excipient et menée en groupes parallèles d'une durée de 4 mois (étude 192024-032), la plupart des événements indésirables observés étaient de nature oculaire et se sont révélés légers ou modérés et sans gravité.

Les événements indésirables signalés le plus souvent chez les patients recevant le bimatoprost en solution topique étaient un prurit, une hyperémie conjonctivale, une hyperpigmentation de la peau, une irritation oculaire, des symptômes de sécheresse oculaire et un érythème de la paupière. Ces événements sont survenus chez moins de 4 % des patients (voir le [tableau 2](#)).

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux obtenus 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 tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Dans l'étude clinique (192924-032), 278 sujets atteints d'hypotrichose, mais par ailleurs en bonne santé (sans maladie oculaire ou systémique), ont été traités par le bimatoprost en solution topique pendant quatre mois. Les sujets (n = 251) ont suivi une période post-traitement qui a duré 4 semaines.

Les effets indésirables qui ont été signalés par plus de 1 % des sujets inscrits à l'étude 192024-032 sont présentés **au tableau 2**.

**Tableau 2. Nombre (%) d'effets indésirables signalés par plus de 1 % des patients pendant les périodes de traitement et post-traitement combinées (étude 192024-032)**

	<b>Bimatoprost en solution topique n = 137 (%)</b>	<b>Excipient n = 141 (%)</b>
<b>Troubles oculaires</b>		
Prurit oculaire	5 (3,6)	1 (0,7)
Hyperémie conjonctivale <sup>a</sup>	5 (3,6)	0 (0,0)
Irritation oculaire	3 (2,2)	2 (1,4)
Sécheresse oculaire	3 (2,2)	1 (0,7)
Érythème de la paupière	3 (2,2)	1 (0,7)
<b>Troubles du système immunitaire</b>		
Allergie saisonnière	2 (1,5)	0 (0,0)
<b>Infections et infestations</b>		
Sinusite	2 (1,5)	2 (1,4)
Grippe	2 (1,5)	0 (0,0)
<b>Néoplasmes bénins et malins</b>		
Papillome palpébral	2 (1,5)	0 (0,0)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Hyperpigmentation de la peau	4 (2,9)	1 (0,7)
Dermatite de contact	2 (1,5)	0 (0,0)

<sup>a</sup> « Hyperémie conjonctivale » a été le seul terme privilégié signalé par un pourcentage significativement plus élevé de patients sur le plan statistique, dans le groupe recevant le bimatoprost que dans celui recevant l'excipient.

Globalement, pour l'ensemble de l'étude, 40,1 % (55/137) des patients du groupe recevant le bimatoprost et 29,1 % (41/141) des patients recevant l'excipient ont signalé au moins 1 événement indésirable (EI), une différence qui n'était pas statistiquement significative. Quatre sujets de chaque groupe de traitement ont abandonné l'étude en raison d'un événement indésirable. Les événements indésirables qui ont incité les 4 sujets du groupe recevant l'excipient à abandonner l'étude étaient un lymphome, un érythème de la paupière, une hémorragie conjonctivale (tous légers à modérés) et une PIO faible (grave). Les événements indésirables qui ont incité les 4 patients du groupe recevant le bimatoprost à abandonner l'étude étaient un eczéma, une sécheresse oculaire, une inflammation oculaire et une dermatite de contact, tous légers à modérés. Tous les effets indésirables persistaient au moment de l'abandon, sauf la dermatite de contact qui avait disparu sans laisser de séquelles. L'événement indésirable d'inflammation oculaire était considéré par l'investigateur comme n'étant pas lié au traitement.

Les effets indésirables signalés à la suite de l'administration de bimatoprost en solution topique pour diminuer la pression intraoculaire comprenaient : sécheresse oculaire, troubles de la vision, sensation de brûlure dans l'œil, sensation de corps étranger dans l'œil, douleur oculaire, blépharite, cataracte, kératite ponctuée superficielle, écoulement oculaire, larmoiement, photophobie, conjonctivite allergique, asthénopie, augmentation de la pigmentation de l'iris, œdème conjonctival, hyperémie conjonctivale, œdème maculaire, œdème palpébral, érythème périorbitaire, croissance anormale des

poils, iritis, approfondissement du sillon palpébral, énoptalmie, infections (rhumes et infections des voies respiratoires supérieures, principalement), hypertension, céphalée, étourdissements, nausées, asthénie, prurit oculaire, prurit de la paupière, irritation oculaire, érythème de la paupière, pigmentation blépharique.

### 8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

Les études cliniques ont montré une augmentation de la PI chez des patients atteints de glaucome traités par des produits ophtalmiques contenant du bimatoprost. Dans les essais cliniques, l'incidence de la PI associée au bimatoprost en solution topique à 0,03 % p/v et au bimatoprost en solution topique à 0,01 % p/v était de 1,5 % et de 0,05 %, respectivement. Compte tenu du fait que la PI associée au bimatoprost en solution ophtalmique est liée à la dose et que la dose de bimatoprost administrée quotidiennement aux patients traités par le bimatoprost en solution topique représente seulement environ 5 % de celle du bimatoprost en solution ophtalmique à 0,03 % p/v, le risque de PI associée au bimatoprost en solution topique devrait être très faible. Cependant, pendant la phase suivant la commercialisation du produit, des cas de PI associée à l'utilisation du bimatoprost en solution topique ont été signalés. Voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#).

Dans le cas du bimatoprost en solution ophtalmique, les EI oculaires suivants ont été observés chez < 1 % des patients : blépharospasme, œdème de la paupière, chalazion, œdème oculaire, orgelet, enflure de la conjonctive, folliculose de la conjonctive, douleur de la paupière, iritis (inflammation oculaire), kératite, anomalies du champ visuel, corps flottants du vitré.

### 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Sans objet.

### 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

En plus de ceux qui ont été observés dans les essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été signalés dans la pratique clinique après la commercialisation du bimatoprost en solution topique. Comme les rapports de pharmacovigilance sont volontaires et proviennent d'une population de taille incertaine, il est impossible d'estimer de manière fiable la fréquence de ces réactions.

**Troubles oculaires :** blépharite, écoulement oculaire, douleur oculaire, œdème oculaire, œdème palpébral, irritation de la paupière, douleur de la paupière, prurit de la paupière, sensation de corps étranger dans l'œil, augmentation du larmoiement, hyperpigmentation de l'iris, changements périorbitaires et de la paupière associés à un resserrement de la peau et à une atrophie de la graisse dans la zone périorbitaire entraînant un creusement du sillon palpébral et une ptose palpébrale, exfoliation cutanée de la paupière ou de la zone périorbitaire, vision trouble.

Il est clair que les niveaux d'exposition au bimatoprost observés avec la solution topique de bimatoprost représentent une fraction de ceux observés avec la solution ophtalmique de bimatoprost administrée pour traiter le glaucome, lorsqu'il est administré dans les conditions recommandées; néanmoins, des cas de PI ont été observés chez des patients traités par le bimatoprost en solution topique. En outre, le taux de PI signalé après la commercialisation de la solution topique de bimatoprost est plus élevé que celui observé avec la solution ophtalmique de bimatoprost. Bien que la raison exacte des différences observées ne soit pas évidente, une administration inadéquate et des doses excessives de la solution topique de bimatoprost peuvent se solder par une augmentation des cas de PI. Voir [4.4 Administration](#).

**Troubles du système immunitaire** : hypersensibilité (réaction allergique systémique), hypersensibilité (réaction allergique locale)

**Troubles du système nerveux** : céphalées

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : sensation de brûlure (paupière), sécheresse de la peau de la paupière ou région périoculaire, érythème périorbitaire, croissance anormale des poils, orgelet, madarosis (perte temporaire de quelques cils à des sections entières de cils), éruption cutanée (notamment maculaire, érythémateuse ou prurigineuse limitée aux paupières et à la région périorbitaire), dyschromie cutanée (périorbitaire), trichiasis, trichorrhexie (rupture temporaire des cils).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été menée. Toutefois, aucune interaction médicament-médicament n'est prévue chez l'humain puisque les concentrations systémiques de bimatoprost sont extrêmement faibles (inférieures à 0,2 ng/mL) après l'administration répétée de doses dans les yeux. De plus, les voies du métabolisme et de l'excrétion sont multiples. L'administration du bimatoprost en solution topique par voie cutanée topique devrait entraîner des concentrations systémiques plus faibles du médicament qu'après une administration oculaire topique.

Dans les études sur l'hypertension oculaire menées avec le bimatoprost en solution ophtalmique, il a été démontré que l'exposition de l'œil à plus d'une dose quotidienne de bimatoprost peut diminuer l'effet hypotensif sur la PIO. Chez les patients qui utilisent le bimatoprost en solution ophtalmique ou d'autres analogues de prostaglandines pour le traitement d'une PIO élevée, l'administration concomitante de bimatoprost en solution topique peut nuire à l'obtention de la diminution recherchée de la PIO. Les patients qui utilisent un analogue de prostaglandines, notamment le bimatoprost en solution ophtalmique, pour diminuer la PIO ne doivent pas employer l'APO-BIMATOPROST sans avoir consulté leur médecin au préalable. De plus, ils doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler toute modification de leur PIO. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### 9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le bimatoprost est un analogue de prostamide synthétique structurellement lié à la prostaglandine  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) 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  $F_{2\alpha}$ , une substance d'origine naturelle. Le bimatoprost en solution topique ne présente aucune activité pharmacologique significative aux récepteurs de prostaglandines connus ni aucune activité utérotonique ou mitogénique.

Bien que le mode d'action précis du médicament ne soit pas parfaitement compris, on croit que la croissance des cils découle de l'augmentation de la durée de la phase anagène ou de croissance du poil : l'épaisseur et la densité accrues des cils seraient le résultat de l'allongement de la durée de la phase anagène et l'augmentation de leur assombrissement, le résultat de la stimulation de la formation de pigments (mélanine) dans les follicules pileux. L'effet général du médicament se traduit par une longueur, une épaisseur et un assombrissement accrus des cils (visibilité).

### 10.2 Pharmacodynamie

L'administration quotidienne (une fois par jour) de bimatoprost en solution ophtalmique à 0,03 % pendant 14 jours dans les yeux de souris a entraîné une augmentation significative du nombre de cils, sans aucun signe d'inflammation ou d'hyperplasie ni d'autres effets indésirables. Le bimatoprost en solution ophtalmique à 0,03 % a également augmenté la longueur et l'épaisseur des cils des souris. D'autres études menées chez des macaques de Buffon ayant une pression intraoculaire normale et des macaques de Buffon présentant une hypertension oculaire induite par laser ont indiqué que le bimatoprost réduit fortement la pression intraoculaire lorsqu'il est appliqué sur l'œil. Des études de cinq jours menées chez les singes ayant une pression intraoculaire normale et des études d'une journée chez les singes présentant une hypotension oculaire ont montré que l'administration d'une dose de bimatoprost à 0,001 % pouvait diminuer de manière significative la pression intraoculaire. Des études de cinq jours menées chez des chiens Beagle ayant une pression intraoculaire normale ont confirmé le pouvoir hypotenseur du bimatoprost à une concentration variant de 0,001 à 0,1 % 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 menées sur des chiens Beagle, où des concentrations variant de 0,001 à 0,1 % ont produit un myosis.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 3. Résumé des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques du bimatoprost après l'administration oculaire de bimatoprost à 0,03 % une fois par jour dans chaque œil de sujets en bonne santé pendant 2 semaines**

Jour de prélèvement	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	ASC (ng•h/mL) <sup>a</sup>
---------------------	-------------------	---------------	----------------------------

<b>1</b>	0,0864	0,105	0,1024
<b>7</b>	0,0721	0,131	0,0742
<b>14</b>	0,0822	0,107	0,0960
<sup>a</sup> L'ASC correspond à l'ASC <sub>0-8h</sub> le jour 1 et à l'ASC <sub>0-24 h</sub> les jours 7 et 14.			

Après l'administration d'une goutte de solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % une fois par jour dans les deux yeux de 15 sujets en bonne santé, le bimatoprost a atteint sa concentration maximale dans les 10 minutes suivant l'administration de la dose, puis était sous le seuil de détection (0,025 ng/mL) chez la plupart des sujets 1,5 heure après l'administration du médicament.

L'exposition systémique 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 % une fois par jour dans les deux yeux pendant une semaine.

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

On n'a noté aucune accumulation systémique du médicament avec le temps, au schéma posologique univoquotidien recommandé. La concentration sanguine moyenne se situait autour de 0,08 ng/mL après 12 mois d'administration une ou deux fois par jour. Le schéma posologique univoquotidien correspondait à une exposition totale de 6,13 mg (une goutte de 28 mL 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 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 avec un coefficient de perméabilité moyen de la sclérotique de  $14,5 \times 10^{-6}$  cm/s.

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 du médicament (administration univoquotidienne N = 88 ou bivoquotidienne N = 89). Les échantillons ont été prélevés environ 5 minutes après la dose du soir pendant une période de traitement de 3 mois. Les concentrations sanguines de bimatoprost étaient comparables à celles obtenues chez les sujets en bonne santé et on n'a noté aucune accumulation systémique 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 portant sur le bimatoprost en solution ophtalmique, la surveillance thérapeutique des médicaments 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.

Aucune accumulation systémique significative de bimatoprost n'a été observée 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 limite inférieure de quantification (LIDQ) 1,5 heure après l'administration chez la plupart des patients. L'exposition systémique 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). La valeur moyenne de l' $ASC_{0-24h}$  observée chez les sujets âgés (0,0634 ng•h/mL) était statistiquement plus élevée que celle observée chez les jeunes sujets (0,0218 ng•h/mL), ce qui semble indiquer 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 similaires dans les populations composées de personnes jeunes ou âgées.

### Distribution

Le bimatoprost est distribué de façon modérée 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 demeure non lié dans le plasma humain. La liaison *in vitro* du bimatoprost à la mélanine synthétique était d'environ 20 % à des concentrations variant de 0,2 à 100 mcg/mL. L'étendue globale de la liaison à la mélanine ne dépendait pas de la concentration, et la liaison était réversible.

### Métabolisme

Le bimatoprost est la principale espèce chimique circulant 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 glucuronidation pour former divers métabolites. Des études utilisant des microsomes d'hépatocytes humains et des isoenzymes humaines recombinantes du cytochrome P450, ont identifié le CYP3A4 comme l'une des enzymes qui interviennent dans le métabolisme du bimatoprost chez l'humain. Cependant, étant donné que plusieurs enzymes et voies interviennent dans la biotransformation du bimatoprost, aucune interaction médicament-médicament significative n'est prévue.

Le bimatoprost n'est que très peu métabolisé dans les tissus oculaires chez l'humain et est actif sous sa forme inchangée, sans modification métabolique.

### Élimination

Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose de bimatoprost radiomarqué (3,12 mcg/kg) à six sujets 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 excrétée dans l'urine tandis que 25 % de la dose a été récupérée 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

- **Personnes âgées :** 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 avait un profil d'efficacité et d'innocuité similaire chez les patients jeunes (< 65 ans) et âgés qui participaient aux essais cliniques.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION



APO-BIMATOPROST en solution topique à 0,03 % p/v doit être conservé dans le contenant d'origine, à une température comprise entre 2 °C et 25 °C.

Jeter le produit 28 jours après l'ouverture du flacon.

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'y a aucune instruction spéciale relative à la manipulation.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

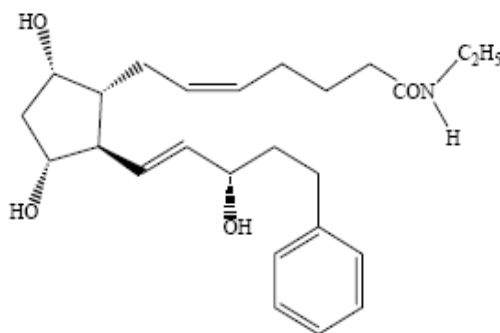
#### Substance pharmaceutique

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le bimatoprost est une poudre blanche ou blanc cassé, très soluble dans l'alcool éthylique et l'alcool méthylique et légèrement soluble dans l'eau.

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

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

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

pKa :  $16,46 \pm 0,46$

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Traitement de l'hypotrichose des cils

**Tableau 4 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement de l'hypotrichose des cils**

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
192024-032	Étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par excipient et menée en groupes parallèles	Bimatoprost à 0,03 % 1 fois par jour Excipient 1 fois par jour Une goutte était déposée sur l'applicateur spécial puis appliquée sur le bord de la paupière supérieure une fois par jour. Tout liquide (médicament) ayant coulé devait être épongé. 4 mois	278 au total : BIM : N = 137 Excipient : N = 141	49,8 (22-78)	F = 270 H = 8

Les 2 groupes de traitement étaient comparables au début de l'étude, aucune différence statistiquement significative n'ayant été observée sur le plan démographique. Globalement, l'âge moyen des sujets était de 49,8 ans (intervalle : 22-78 ans). La majorité de la population était de sexe féminin (97,1 %) et de race blanche (80,9 %). La majorité des patients avaient des iris de couleur claire (60,1 %). En ce qui concerne les critères d'inclusion, tous les sujets se conformaient à l'échelle GEA (*Global Eyelash Assessment*) au début de l'étude, ayant obtenu un score de 1 (20,1 %) ou de 2 (79,9 %). De plus, la distribution des scores obtenus sur cette échelle était similaire dans les deux groupes de traitement. Aucun des patients des deux groupes de traitement n'a obtenu un score de 3 (marqué) ou de 4 (très marqué) sur l'échelle GEA au début de l'étude.

Les patients n'ayant pas de cils visibles en raison d'une maladie ou affection systémique sous-jacente (p. ex. pelade décalvante ou trichotillomanie) ou d'une alopecie médicamenteuse (p. ex. antinéoplasiques cytotoxiques) étaient exclus de l'étude. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

#### Résultats de l'étude sur le traitement de l'hypotrichose des cils

Les effets du bimatoprost en solution topique sur la visibilité globale des cils ont été évalués dans le cadre d'une étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire contrôlée par excipient et en groupes parallèles menée auprès de 278 patients adultes pendant une période de traitement de quatre mois. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité de cette étude était la proportion de sujets ayant présenté une augmentation de la visibilité globale des cils, mesurée par une augmentation d'au moins 1 grade sur l'échelle GEA (*Global Eyelash Assessment*) de 4 points, entre le début de l'étude et la fin de la période de traitement (semaine 16). Le bimatoprost en solution topique s'est révélé plus efficace que l'excipient pour améliorer le score obtenu sur l'échelle GEA, des différences significatives

sur le plan statistique ayant été observées à la 8<sup>e</sup>, à la 12<sup>e</sup> et à la 16<sup>e</sup> semaine (**paramètre d'évaluation principal**) de traitement.

La proportion de patients qui ont présenté une amélioration  $\geq 1$  grade sur l'échelle GEA était significativement différente sur le plan statistique de la proportion de patients recevant l'excipient qui ont présenté la même amélioration entre la 8<sup>e</sup> semaine de traitement et la fin du traitement (semaine 16, paramètre d'évaluation) (voir le [tableau 5](#)).

L'échelle GEA est une échelle de 4 points qui comporte des photos représentant chaque grade ainsi que les scores « minimale », « modérée », « marquée » et « très marquée ». Grâce à son guide photonumérique (avec photos), l'échelle GEA permet aux cliniciens d'attribuer l'un de ces 4 scores aux patients pour évaluer la visibilité globale de leurs cils. Pour utiliser cet outil, l'investigateur évalue les cils des deux yeux du sujet dans le cadre d'une évaluation en direct et attribue un score fondé sur la comparaison entre les cils du patient et le guide photonumérique.

**Tableau 5 - Nombre (%) de patients ayant présenté une augmentation d'au moins 1 grade par rapport au début de l'étude sur l'échelle GEA, pendant et après le traitement (population en intention de traiter [ITT])**

Visite <sup>a</sup>	Bimatoprost en solution topique N = 137 N (%)	Excipient N = 141 N (%)	Valeur p <sup>b</sup>
Semaine 1	7 (5,1 %)	3 (2,1 %)	0,2124 <sup>c</sup>
Semaine 4	20 (14,6 %)	11 (7,8 %)	0,0719
Semaine 8	69 (50,4 %)	21 (14,9 %)	< 0,0001
Semaine 12	95 (69,3 %)	28 (19,9 %)	< 0,0001
Semaine 16 (paramètre d'évaluation principal)	107 (78,1 %)	26 (18,4 %)	< 0,0001
Semaine 20 (phase post-traitement)	103 (78,6 %)	27 (21/4)	< 0,0001

<sup>a</sup> La méthode de la dernière observation reportée (DOR) a été utilisée de la semaine 1 à la semaine 16, et l'analyse effectuée à la semaine 20 était fondée uniquement sur les cas observés.

<sup>b</sup> Les valeurs p sont fondées sur le test du chi-carré de Pearson et le test exact de Fisher si au moins 25 % des cellules ont la taille prévue < 5.

<sup>c</sup> Un test exact de Fisher a été effectué.

Dans cette étude, l'effet du bimatoprost en solution topique sur la longueur, l'épaisseur et l'assombrissement des cils des patients a également été évalué. À la semaine 8, l'amélioration de la croissance des cils par rapport au début de l'étude mesurée par l'analyse d'une image numérique (nombre de pixels) permettant d'évaluer la longueur, la densité et l'épaisseur ainsi que l'assombrissement des cils était significativement plus marquée sur le plan statistique dans le groupe recevant le bimatoprost.

Après l'arrêt du traitement, la croissance des cils devrait reprendre le rythme qu'elle avait avant le traitement.

Les paramètres d'évaluation secondaires sont présentés dans le [tableau 6](#).

**Tableau 6 - Amélioration de la croissance des cils par rapport au début de l'étude mesurée par l'analyse d'une image numérique permettant d'évaluer la longueur, la densité et l'épaisseur ainsi que l'assombrissement des cils (population en ITT)**

Paramètre d'évaluation de l'efficacité à la semaine 16 (variation moyenne par rapport au début de l'étude)	Bimatoprost en solution topique	Excipient	Valeur p
Longueur des cils (mm; augmentation en %; pixels*)	N = 137 1,39; 25 %; 51,63	N = 141 0,11; 2 %; 4,19	< 0,0001
Densité/épaisseur (mm <sup>2</sup> ; augmentation en %; pixels*)	N = 136 0,71; 106 %; 12,21	N = 136 0,06; 12 %; 1,10	< 0,0001
Assombrissement des cils (intensité**, augmentation de l'assombrissement en %)	N = 135 -20,15; -18 %	N = 138 -3,57; -3 %	< 0,0001

\* 1 pixel correspond à environ 0,027 mm.

\*\* Une valeur négative représente un assombrissement des cils.

La période de traitement de 16 semaines a été suivie d'une période de 4 semaines pendant laquelle les effets du bimatoprost sur l'augmentation de la visibilité, de la longueur, de l'épaisseur et de l'assombrissement des cils se sont maintenus de façon significative sur le plan statistique ( $p < 0,0001$  dans tous les cas). L'effet à plus long terme de l'arrêt du traitement n'a pas été évalué. L'effet sur la croissance des cils est probablement réversible après l'arrêt du traitement à plus long terme.

L'évaluation des patients qui ont présenté une augmentation de 2 grades sur l'échelle GEA de 4 points entre le début de l'étude et la fin de la période de traitement (semaine 16) a révélé que le bimatoprost en solution topique était plus efficace que l'excipient pour améliorer le score obtenu sur l'échelle GEA, des différences significatives sur le plan statistique ayant été observées à la 12<sup>e</sup> et à la 16<sup>e</sup> semaine (paramètre d'évaluation principal) de traitement.

**Tableau 7 - Nombre (%) de patients ayant présenté une augmentation d'au moins 2 grades par rapport au début de l'étude sur l'échelle GEA de 4 points, périodes de traitement et post-traitement (population en ITT)**

Visite <sup>a</sup>	Bimatoprost à 0,03 % (N = 137)	Excipient (N = 141)	Valeur P <sup>b</sup>
Semaine 1	0/137 (0,0)	0/141 (0,0)	S. O.
Semaine 4	0/137 (0,0)	0/141 (0,0)	S. O.
Semaine 8	5/137 (3,6)	1/141 (0,7)	0,1164 <sup>c</sup>
Semaine 12	28/137 (20,4)	1/141 (0,7)	< 0,0001
Semaine 16	45/137 (32,8)	2/141 (1,4)	< 0,0001
Semaine 20	49/131 (37,4)	4/126 (3,2)	< 0,0001

S.O. : sans objet

Remarque : Les résumés de la semaine 1 à la semaine 16 concernent la population en ITT pendant la période de traitement, et celui de la semaine 20 concerne la période post-traitement.

<sup>a</sup> La méthode DOR a été utilisée de la semaine 1 à la semaine 16, et l'analyse effectuée à la semaine 20 était fondée uniquement sur les cas observés.

<sup>b</sup> Les valeurs p sont fondées sur le test du chi-carré de Pearson et le test exact de Fisher si au moins 25 % des cellules ont la taille prévue < 5.

<sup>c</sup> Un test exact de Fisher a été effectué.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** 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 la souris et le rat. 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 systémique 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 élevée (0,1 % deux fois par jour) a entraîné une exposition systémique au médicament 53 fois plus élevée que celle observée chez l'humain au cours d'un traitement par le bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines. Aucun effet systémique 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 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 élevée (0,1 % deux fois par jour) a entraîné une exposition systémique au médicament au moins 65 fois plus élevée que celle observée chez l'humain au cours d'un traitement par le 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 étant de 21 mcg dans une goutte de 35 mL administrée une fois par jour dans les deux yeux – la dose n'est pas basée sur la goutte de 28 mL utilisée dans les études de phase III portant sur le bimatoprost en solution ophtalmique.)

Aucun effet n'a été observé chez les souris qui ont reçu 4 mg/kg/jour de bimatoprost par voie orale pendant 3 mois. Cette dose a entraîné une exposition systémique au moins 149 fois plus élevée que celle observée chez l'humain après l'administration oculaire topique. Les souris femelles qui ont reçu des doses de 8 mg/kg/jour de bimatoprost par voie orale ont montré une prolifération lymphoïde thymique réversible. Cet effet a été observé seulement chez les souris, et à une dose dépassant de loin l'exposition chez l'humain après l'administration oculaire (460 fois plus élevée).

On a observé une augmentation des taux de transaminase glutamique oxaloacétique et de transaminase glutamique pyruvique sériques (de 2 à 5 fois chez les mâles) chez des rats qui ont reçu des doses de 8 ou de 16 mg/kg/jour par voie orale pendant 13 semaines. Ces changements étaient réversibles après 4 semaines sans traitement et aucune corrélation microscopique n'a été observée. De plus, on a noté une augmentation du poids des ovaires et une augmentation du nombre de corps jaunes vacuolisés 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 l'effet pharmacologique de cette classe de médicaments chez le rat, puisque ces modifications n'ont pas été observées chez les autres espèces étudiées. La dose de 4 mg/kg/jour a entraîné une exposition systémique au moins

1 538 fois plus élevée que celle observée chez l'humain au cours d'un traitement par le 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  $\geq 0,1$  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  $\geq 0,3$  mg/kg/jour. La plus faible dose efficace, 0,1 mg/kg/jour, a permis d'obtenir une exposition systémique ( $C_{max}$ ) 8 fois plus élevée que celle obtenue à la dose clinique chez l'humain après l'administration oculaire topique. Les effets hépatiques et ovariens observés chez le rat ont été considérés comme spécifiques à l'espèce, puisque ces changements n'ont pas été observés chez la souris et le singe à des expositions systémiques jusqu'à 2 800 et 14 000 fois plus élevées, respectivement, que celles obtenues chez l'humain recevant des doses de bimatoprost administrées par voie topique dans les yeux (une goutte de bimatoprost à 0,03 % dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines).

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 systémique 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. Ce résultat était réversible 12 semaines après l'arrêt du traitement. La dose de 0,01 mg/kg/jour a entraîné une exposition systémique 235 fois plus élevée que celle observée chez l'humain au cours d'un traitement par le bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines.

Comme les molécules qui ont un poids moléculaire et un log P similaires à ceux du bimatoprost ne pénètrent que faiblement dans la peau de la paupière (à un taux d'environ 1,5 %), l'exposition systémique après l'application par voie cutanée de bimatoprost à 0,03 % sur le bord de la paupière supérieure ne devrait pas dépasser celle obtenue après l'administration oculaire chez l'humain. De plus, la quantité de produit (et par conséquent la dose) administrée à la paupière par application cutanée topique est inférieure à la dose administrée dans l'œil par administration oculaire.

**Cancérogénicité :** Le bimatoprost ne s'est pas révélé cancérogène lorsqu'il a été administré par voie orale (par gavage) une fois par jour aux doses de 0,3, 1,0 et 2,0 mg/kg/jour à des souris et aux doses de 0,1, 0,3 et 1,0 mg/kg/jour à des rats (environ 192 ou 291 fois l'exposition chez l'humain obtenue après l'administration oculaire, selon l'ASC des concentrations) pendant 104 semaines.

**Génotoxicité :** 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 sur des cellules de lymphome de souris et test du micronoyau chez la souris).

Épreuve de mutagénicité avec *Salmonella* et *Escherichia coli* :

Le bimatoprost a été analysé dans l'épreuve 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* en présence et en l'absence d'activation métabolique par un extrait S9 de foie de rat exposé à l'Aroclor. Aucune réponse positive n'a été observée dans l'épreuve de mutagénicité à des concentrations pouvant atteindre 5 000 mcg par plaque.

Épreuve de mutagénèse sur des cellules de lymphome de souris :

Le bimatoprost a été testé par la version à faible volume de l'épreuve de mutagenèse sur des cellules de 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 du micronoyau *in vivo* chez la souris :

On a analysé l'activité clastogène du bimatoprost et 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 du micronoyau de la moelle osseuse s'est révélé négatif après l'administration de 20 mg/kg/jour de bimatoprost chez la souris. La dose élevée était basée sur la limite de solubilité.

### **Toxicologie de la reproduction et du développement :**

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 jour 7 de la gestation. La dose la plus élevée (0,6 mg/kg/jour) a entraîné une exposition systémique 103 fois plus élevée que celle observée chez l'humain au cours d'un traitement par le 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 jour 6 au jour 17 de la 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 jour 6 au jour 15 de la gestation. La dose sans effet nocif observé (DSENO) du bimatoprost chez les mères était de 0,1 ou de 0,3 mg/kg/jour chez la souris ou le rat, respectivement. On s'attendait à ce que l'avortement soit un effet pharmacologique spécifique aux rongeurs. La plus faible dose efficace, 0,3 mg/kg, chez la souris et le rat, a produit une exposition systémique (ASC) au moins 33 et 97 fois plus élevée, respectivement, que celle observée chez l'humain traité par le bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour, pendant 2 semaines.

Études périnatales et postnatales :

L'administration à des rates F0 de doses de 0,3 mg/kg/jour (une exposition systémique estimée à 41 fois celle observée à la dose clinique prévue) 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 spécifique 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 menées chez l'animal, on a montré que le bimatoprost était excrété dans le lait maternel.

**Toxicologie particulière :** Le bimatoprost n'a pas de pouvoir anaphylactique systémique, 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.



## 17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

- 1) Monographie de LATISSE<sup>MD</sup> (bimatoprost), solution topique à 0,03 % p/v; numéro de contrôle : 266211; Corporation AbbVie. (25 août 2022).

## RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

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

#### Pr APO-BIMATOPROST

#### Solution topique de bimatoprost

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **APO-BIMATOPROST** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement avec 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?

APO-BIMATOPROST est utilisé pour traiter l'hypotrichose (développement réduit du système pileux) afin d'allonger, d'épaissir et de foncer les cils.

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

APO-BIMATOPROST contribuerait à allonger la période de croissance de vos cils et à augmenter le nombre de cils en phase de croissance. Son utilisation se traduit par des cils plus longs, plus épais et plus foncés.

#### Quels sont les ingrédients de APO-BIMATOPROST?

Ingrédient médicinal : bimatoprost

Ingrédients non médicinaux : acide citrique anhydre, chlorure de benzalkonium comme agent de conservation, chlorure de sodium, eau pour injection et phosphate de sodium dibasique anhydre. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

#### APO-BIMATOPROST est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution topique à 0,03 % p/v

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

- vous êtes allergique au bimatoprost, à l'un des ingrédients non médicinaux ou à l'un des composants du contenant (voir la section intitulée Quels sont les ingrédients de APO-BIMATOPROST?).

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser 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 de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- n'avez pas de cils visibles. Votre médecin tiendra compte de toute affection sous-jacente pour déterminer si ce produit vous convient;
- prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments. L'utilisation de APO-BIMATOPROST avec d'autres médicaments ou produits à base de bimatoprost peut diminuer l'efficacité;
- êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte;
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Demandez à votre médecin comment nourrir votre bébé tout en utilisant APO-BIMATOPROST;
- avez une infection oculaire active, une inflammation (p. ex., une uvéite), ou toute autre affection des yeux ou des paupières;

- devez subir une chirurgie de l'œil.

#### **Autres mises en garde :**

#### **Changement de la couleur des yeux et des paupières :**

L'emploi de APO-BIMATOPROST a été associé à une pigmentation de l'iris (changement de la partie colorée de l'œil). Ceci pourrait se révéler permanent. Il est extrêmement important d'observer rigoureusement les mesures suivantes pour éviter une pigmentation :

- Ne pas appliquer APO-BIMATOPROST directement dans l'œil.
- Ne pas ajouter plus d'une goutte sur l'applicateur.
- Éponger tout excès de solution à l'extérieur de la limite de la paupière supérieure à l'aide d'un papier-mouchoir ou de tout autre matériau absorbant.
- Ne pas administrer le médicament plus d'une fois par jour.
- Ne pas appliquer APO-BIMATOPROST sur la paupière inférieure.
- Ne pas utiliser le même applicateur sur plus d'un œil.
- Ne pas réutiliser les applicateurs.
- Ne pas modifier l'applicateur de quelque manière que ce soit.
- N'employer aucun autre type d'applicateur ou de brosse pour l'application de APO-BIMATOPROST.

Utiliser trop de APO-BIMATOPROST peut contribuer à la pigmentation de l'iris. L'utilisation de APO-BIMATOPROST peut causer un assombrissement de la paupière qui peut être réversible chez la plupart des patients (voir la section intitulée Surdose).

#### **Croissance de poils :**

Il est possible que des poils poussent dans d'autres régions de la peau fréquemment en contact avec APO-BIMATOPROST. Tout excès de solution à l'extérieur de la région située sur le bord de la paupière supérieure doit être épongé à l'aide d'un papier-mouchoir ou d'une serviette absorbante afin de diminuer le risque 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 apparaisse entre les deux yeux. Lorsque ces différences apparaissent, elles disparaissent habituellement si vous cessez d'utiliser APO-BIMATOPROST.

#### **Troubles de la vision :**

L'application de APO-BIMATOPROST peut rendre votre vision temporairement floue. Évitez de conduire ou d'utiliser une machine avant que votre vision s'améliore.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

Si vous utilisez solution topique de bimatoprost ou un autre produit de la même classe pour traiter l'hypertension intraoculaire ou si vous avez des antécédents d'hypertension intraoculaire anormale, n'utilisez APO-BIMATOPROST que dans le cadre d'un suivi médical étroit.

#### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec APO-BIMATOPROST :**

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

**Comment utiliser APO-BIMATOPROST :**

- NE PAS APPLIQUER le produit dans l'œil ni sur la paupière inférieure. Utiliser SEULEMENT les applicateurs stériles fournis avec la solution APO-BIMATOPROST pour appliquer le produit. Ne pas réutiliser ni modifier les applicateurs et n'employer aucun autre type d'applicateur ou de brosse pour l'application de APO-BIMATOPROST. Au cours d'une étude clinique, 50 % des patients traités à solution topique de bimatoprost ont noté une amélioration significative dans les 2 mois suivant le début du traitement.
- Si la solution APO-BIMATOPROST provenant d'une seule dose pénètre dans vos yeux, elle ne devrait pas causer de lésion. L'extrémité du flacon ou l'applicateur ne doit pas entrer en contact avec une structure avoisinante, les doigts ou toute autre surface afin de prévenir la contamination par des bactéries qui pourraient causer une infection.
- APO-BIMATOPROST contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation, qui peut décolorer les lentilles cornéennes souples si le produit pénètre dans l'œil. Si vous portez des lentilles cornéennes, retirez-les avant d'utiliser APO-BIMATOPROST. Vous pourrez les remettre 15 minutes après avoir appliqué le produit.
- Utilisez toujours APO-BIMATOPROST en suivant les directives de votre médecin.

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

- Bien démaquiller et nettoyer le visage, retirer les lentilles cornéennes (*voir l'illustration 1*).
- Retirer un applicateur du plateau. Ensuite, en tenant l'applicateur stérile horizontalement, déposer une SEULE goutte de APO-BIMATOPROST sur la région de l'applicateur la plus proche de l'extrémité, mais pas sur l'extrémité (*voir l'illustration 2*).
- Glisser immédiatement l'applicateur délicatement le long de la peau du bord de la paupière supérieure à la base des cils (sur la peau à la racine des cils) à partir de l'intérieur de la paupière vers l'extérieur (*voir l'illustration 3*).
- Éponger tout excès de solution qui s'écoule à l'extérieur de la limite de la paupière (*voir l'illustration 4*).
- Jeter l'applicateur après une utilisation (*voir l'illustration 5*).
- Répéter les étapes pour l'autre paupière supérieure à l'aide d'un NOUVEL applicateur stérile. Ceci permet de réduire tout risque de contamination d'une paupière à une autre.

Illustration 1 : Vous assurer que votre visage est propre.

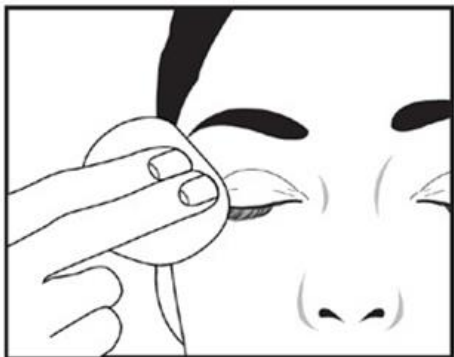


Illustration 2 : Bien appliquer la goutte sur l'applicateur non modifié.

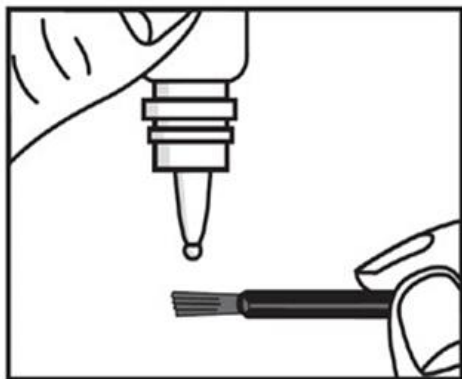


Illustration 3 : Appliquer APO-BIMATOPROST sur le bord de la paupière supérieure à l'aide de l'applicateur non modifié fourni.



Illustration 4 : Éponger tout excès de solution.

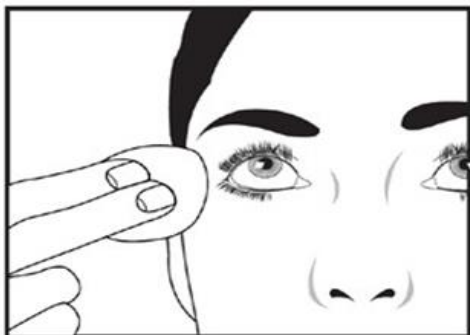


Illustration 5 : Jeter l'applicateur.



**Dose habituelle :**

La posologie recommandée est d'une application par soir sur la peau du bord de la paupière supérieure de chaque œil, à la base des cils seulement.

L'utilisation de APO-BIMATOPROST plus d'une fois par jour n'augmente pas davantage la croissance des cils que l'utilisation une fois par jour.

**Surdose :**

Le surdosage (l'utilisation plus d'une goutte sur l'applicateur) peut augmenter le risque de pigmentation de l'iris (PI). Tout excédent de solution qui s'écoule à l'extérieur de la limite de la paupière supérieure doit être épongé à l'aide d'un papier-mouchoir. Si la solution APO-BIMATOPROST provenant d'une seule dose pénètre dans vos yeux, elle ne devrait pas causer de lésion.

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée d'APO-BIMATOPROST (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, n'essayez pas de la reprendre. Il suffit d'appliquer la solution APO-BIMATOPROST le soir suivant. Ne doublez pas la dose.

**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.

Les effets indésirables les plus fréquents après l'utilisation de la solution APO-BIMATOPROST sont une sensation de démangeaison dans les yeux et une rougeur oculaire. Ces effets ont été signalés chez environ 4 % des patients. La solution APO-BIMATOPROST peut causer d'autres effets indésirables moins fréquents qui se manifestent généralement sur la peau près de la région où l'on applique APO-BIMATOPROST ou dans les yeux, notamment un assombrissement de la peau, une pigmentation de l'iris, une irritation oculaire, une peau qui pèle, un enfoncement et un affaissement de la paupière, une sécheresse oculaire et une rougeur des paupières.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			

<p><b>Nouveau trouble oculaire</b> (p. ex., un traumatisme ou une infection) ou une diminution soudaine de votre acuité visuelle (vision), si vous devez subir une chirurgie de l'œil ou si vous avez une réaction oculaire, particulièrement une conjonctivite (infection de la paupière) ou une atteinte de la paupière</p>		✓	
---	--	---	--

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- 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 courriel, 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 la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

APO-BIMATOPROST doit être conservé dans le flacon d'origine, à une température comprise entre 2 °C et 25 °C.

Jetez 28 jours après l'ouverture.

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

#### Pour en savoir davantage au sujet de APO-BIMATOPROST :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament destinés aux patients), en visitant 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 téléphonant le 1-800-667-4708.

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

Dernière révision : 13 octobre 2022