

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**LUMIGAN RC^{MD}**

Solution ophtalmique de bimatoprost à 0,01 % p/v

Traitement de l'hypertension oculaire

Analogue de prostamide

Allergan Inc.
Markham (Ontario)
L6G 0B5

Date de révision :
26 novembre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 218812

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RÉSUMÉ DE L'INFORMATION 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	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	17
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	37
 RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	 38

Pr**LUMIGAN RC^{MD}**

Bimatoprost

Solution ophtalmique de bimatoprost à 0,01 % p/v

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DE L'INFORMATION SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Ophtalmique	Solution à 0,01 % p/v bimatoprost	Contient du chlorure de benzalkonium à 0,2 mg/mL comme agent de conservation. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

LUMIGAN RC^{MD} (solution ophtalmique de bimatoprost à 0,01 % p/v) est indiquée pour :

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

Gériatrie (> 65 ans) :

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

Pédiatrie (< 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

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

veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée est de une goutte dans l'œil ou dans les yeux atteints, une fois par jour en soirée. **LUMIGAN RC^{MD}** ne doit pas dépasser une dose par jour puisqu'il a été démontré qu'une administration plus fréquente pourrait atténuer l'effet hypotensif 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

La dose oubliée doit être administrée aussitôt que possible. La dose suivante doit être administrée selon l'horaire habituel.

Administration

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

LUMIGAN RC^{MD} 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 de **LUMIGAN RC^{MD}** et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. (consulter la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

SURDOSAGE

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

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage de la solution ophtalmique **LUMIGAN RC^{MD}** chez l'humain. En cas de surdosage par **LUMIGAN RC^{MD}**, 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/m², est au moins 210 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 LUMIGAN RC^{MD} 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.

La solution ophtalmique de bimatoprost peut changer progressivement la couleur des yeux en augmentant la quantité de pigment brun dans l'iris, une altération due à une hausse du nombre de mélanosomes (granules de pigment) dans les mélanocytes. **On ignore actuellement les effets à long terme sur les mélanocytes et les conséquences d'une lésion possible sur les mélanocytes et (ou) du dépôt de granules de pigment dans d'autres parties de l'œil.** La modification de la couleur de l'iris se produit lentement et peut passer inaperçue pendant des mois, voire des années. La pigmentation augmente tant que la solution ophtalmique de bimatoprost est administrée. Dans le cadre d'une étude clinique de 12 mois, une modification de la couleur de l'iris a été signalée chez 0,5 % des patients traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,01 %. Un noircissement notable de l'iris a été signalé chez 1,5 % des patients traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % pendant 12 mois à raison de une goutte une fois par jour dans l'œil touché (1,1 % des patients traités pendant 6 mois).

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

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

Des poils peuvent pousser sur les régions où **LUMIGAN RC^{MD}** entre en contact avec la surface de la peau à plusieurs reprises. Il est donc important d'appliquer **LUMIGAN RC^{MD}** comme indiqué et de l'empêcher de couler sur les joues ou sur toute autre surface de la peau.

LUMIGAN RC^{MD} contient du chlorure de benzalkonium à une concentration de 0,02 % (0,2 mg/mL), comparativement à une concentration de 0,005 % (0,05 mg/mL) dans le cas de **LUMIGAN^{MD}**. Une surveillance est nécessaire dans les cas d'utilisation fréquente ou prolongée chez les patients qui présentent une sécheresse oculaire ou une atteinte de la cornée.

On a signalé des cas de kératite bactérienne associée à l'utilisation de flacon multidoses de produits ophtalmiques topiques. Ces flacons 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 intitulée TOXICOLOGIE.

Hépatique / biliaire / pancréatique

LUMIGAN RC^{MD} n'a pas été étudiée 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.

Ophtalmologique

LUMIGAN RC^{MD} doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'une inflammation intra-oculaire active (p. ex., uvéite).

Des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire de type cystoïde, ont été signalés pendant le traitement par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % pour diminuer la PIO élevée.

LUMIGAN RC^{MD} 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).

LUMIGAN RC^{MD} n'a pas été suffisamment évalué pour le traitement du glaucome congénital ou à angle étroit, à angle fermé ou néovasculaire et des maladies inflammatoires oculaires.

Il existe un risque que l'effet de diminution de la PIO des analogues de prostaglandine soit réduit chez les patients souffrant de glaucome ou d'hypertension oculaire lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres analogues de prostaglandine.

Dans les études sur **LUMIGAN^{MD}** à 0,03 % qui ont été effectuées auprès de patients souffrant de glaucome ou d'hypertension oculaire, il a été montré qu'une exposition plus fréquente de l'œil au bimatoprost, c'est-à-dire plus qu'une fois par jour, peut réduire l'effet hypotensif du médicament sur la PIO. Les patients qui utilisent **LUMIGAN RC^{MD}** 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 ou de glaucome pigmentaire dans un nombre proportionnel à la population. Tous ces patients ont répondu positivement au traitement, mais étant donné le faible nombre absolu de patients admis dans les études, l'analyse n'était pas statistiquement significative. Aucun des patients n'a abandonné le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou des effets indésirables.

LUMIGAN RC^{MD} contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation, qui peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples. Les patients qui portent des lentilles souples (hydrophiles) doivent apprendre à retirer les lentilles avant l'administration des gouttes de **LUMIGAN RC^{MD}** et à attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

La concentration de chlorure de benzalkonium de **LUMIGAN RC^{MD}** est de 0,02 % (0,2 mg/mL), comparativement à 0,005 % (0,05 mg/mL) dans le cas de **LUMIGAN^{MD}**. Le chlorure de benzalkonium, fréquemment utilisé comme agent de conservation dans les produits ophtalmiques, a été associé à des cas de kératite ponctuée et de kératopathie ulcéraire toxique. Par conséquent, une surveillance est nécessaire dans les cas d'utilisation fréquente ou prolongée chez les patients qui présentent une sécheresse oculaire ou une atteinte de la cornée.

LUMIGAN RC^{MD} n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une sécheresse oculaire grave, il ne doit pas être administré à ces patients.

Les cas de calcification cornéenne ont été rapportés très rarement en association avec l'utilisation des gouttes pour les yeux contenant du phosphate chez quelques patients ayant des cornées considérablement endommagées.

Rénal

LUMIGAN RC^{MD} 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'ASC des concentrations sanguines obtenues chez des patients à qui l'on avait administré une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 %, à raison de une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours).

Populations particulières

Femmes enceintes : Dans le cadre d'études sur le développement embryonnaire et fœtal des souris et des rates gravides, l'administration par voie orale de doses de bimatoprost au moins 33 fois ou 97 fois supérieures, respectivement, à l'exposition humaine selon l'ASC des concentrations sanguines obtenue chez des patientes à qui l'on avait administré une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 %, à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours, a provoqué des avortements.

Des signes de toxicité maternelle se traduisant par une diminution de la période de gestation, des résorptions tardives, une mortalité fœtale et postnatale et une diminution du poids corporel des rejetons ont été observés lorsque les rates ont reçu par voie orale des doses au moins 41 fois supérieures à l'exposition humaine (mesurée selon l'ASC des concentrations sanguines obtenue chez des patientes à qui l'on avait administré une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 %, à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours). Les périodes de cohabitation de la progéniture étaient augmentées, mais le comportement neurologique n'était pas altéré.

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans l'étude clinique multicentrique d'une durée de 12 mois menée à double insu, contrôlée par un traitement actif et portant sur la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,01 %, la plupart des effets indésirables étaient de nature oculaire et se sont révélés légers et sans

gravité. L'effet indésirable signalé le plus souvent était l'hyperémie conjonctivale (31,4 % des patients traités).

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Les données présentées ci-dessous proviennent d'une étude clinique multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et en groupes parallèles d'une durée de 12 mois menée auprès de 560 patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Une solution de bimatoprost à 0,01 %, administrée une fois par jour, a été comparée à des solutions ophtalmiques de bimatoprost à 0,03 % et à 0,0125 % administrées une fois par jour. Les effets indésirables, codés à l'aide du dictionnaire COSTART disponible au moment de l'étude, peu importe leur cause, qui ont été signalés dans cette étude sont présentés ci-dessous dans le tableau 1 à l'aide du « System Organ Class » (appareil, système ou organe) de MedDRA LUMIGAN RC^{MD} et LUMIGAN^{MD}.

Tableau 1 : Nombre (%) de patients ayant manifesté des effets indésirables oculaires, peu importe leur cause – Effets signalés par plus de 1 % des patients (étude 192024-031)

Appareil, système ou organe Terme privilégié^a	LUMIGAN RC^{MD} n = 185	LUMIGAN^{MD} n = 187
Tous les effets oculaires	88 (47,6 %) ^b	116 (62,0 %)
Troubles oculaires		
hyperémie oculaire/conjonctivale*	58 (31,4 %)	73 (39,0 %)
érythème de la paupière*	7 (3,8 %)	10 (5,3 %)
irritation oculaire*	7 (3,8 %)	3 (1,6 %)
croissance des cils*	7 (3,8 %)	6 (3,2 %)
hémorragie conjonctivale	5 (2,7 %)	1 (0,5 %)
vision trouble*	5 (2,7 %)	3 (1,6 %)
kératite ponctuée*	4 (2,2 %)	11 (5,9 %)
cataracte	4 (2,2 %)	4 (2,1 %)
prurit oculaire*	4 (2,2 %)	10 (5,3 %)
œdème conjonctival*	3 (1,6 %)	1 (0,5 %)
diminution de l'acuité visuelle	2 (1,1 %)	4 (2,1 %)

Appareil, système ou organe Terme privilégié^a	LUMIGAN RC^{MD} n = 185	LUMIGAN^{MD} n = 187
Tous les effets oculaires	88 (47,6 %) ^b	116 (62,0 %)
prurit de la paupière*	2 (1,1 %)	1 (0,5 %)
douleur oculaire	2 (1,1 %)	2 (1,1 %)
hyperpigmentation de l'iris*	1 (0,5 %)	2 (1,1 %)
corps flottants du vitré	2 (1,1 %)	1 (0,5 %)
asthénopie*	1 (0,5 %)	3 (1,6 %)
décollement du vitré	1 (0,5 %)	3 (1,6 %)
augmentation du larmoiement	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
perte de champ visuel	1 (0,5 %)	2 (1,1 %)
sensation de corps étranger dans les yeux	0 (0,0 %)	5 (2,7 %)
sécheresse oculaire	0 (0,0 %)	3 (1,6 %)
blépharite	0 (0,0 %)	3 (1,6 %)
sensation anormale dans l'œil	0 (0,0 %)	3 (1,6 %)
allergie oculaire	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)
maculopathie	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
scotome	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
blépharite allergique	0 (0,0 %)	3 (1,6 %)
érosion de la cornée	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
photophobie	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
irritation au point d'instillation*	2 (1,1 %)	1 (0,5 %)
Infections et infestations		
orgelet	1 (0,5 %)	2 (1,1 %)
Résultats des examens et des analyses		
augmentation de la pression intra-oculaire	0 (0,0 %)	3 (1,6 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
hyperpigmentation de la peau*	5 (2,7 %)	10 (5,3 %)
hypertrichose* ^c	3 (1,6 %)	3 (1,6 %)

Source : Rapport de l'étude 192024-031, tableaux 14.3-3.1 et 14.3-3.2, tableau 14.3-4

* Effet signalé par un investigateur comme étant lié au traitement chez au moins un patient dans le cas de LUMIGAN RC^{MD}.

^a Classification fondée sur MedDRA

^b Nombre d'effets nettement moindre pour LUMIGAN RC^{MD} que pour LUMIGAN^{MD} ($p \leq 0,005$)

^c Hypertrichose **signalée comme une « pousse de poils autour de l'œil »**

Comparativement à **LUMIGAN^{MD}**, **LUMIGAN RC^{MD}** a provoqué nettement moins d'effets indésirables (toutes causes confondues et liés au traitement) et nettement moins d'effets indésirables oculaires. Les patients ont présenté une hyperémie macroscopique moins grave.

Les effets indésirables liés au traitement, en particulier l'hyperémie conjonctivale (1,6 %), ont entraîné l'arrêt du traitement chez 2,2 % des patients recevant la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,01 %. Parmi les patients traités par la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 %, 6,4 % ont cessé le traitement à cause d'un effet indésirable lié au traitement, principalement l'hyperémie conjonctivale (2,7 %).

Effets indésirables non oculaires

Tableau 2 : Nombre (%) de patients ayant manifesté des effets indésirables non oculaires, peu importe leur cause – Effets signalés par plus de 1 % des patients traités à LUMIGAN RC^{MD} (étude 192024-031)

Appareil, système ou organe Terme privilégié^a	LUMIGAN RC^{MD} n = 185		LUMIGAN^{MD} n = 187
Tous les effets non oculaires	80 (43,2 %)		77 (41,2 %)
Troubles hématologiques et du système lymphatique			
anémie	3 (1,6 %)		1 (0,5 %)
Troubles cardiaques			
insuffisance cardiaque congestive	3 (1,6 %)		0 (0,0 %)
douleurs thoraciques	2 (1,1 %)		2 (1,1 %)
Troubles endocriniens			
hypothyroïdie	4 (2,2 %)		1 (0,5 %)
Troubles gastro-intestinaux			
reflux gastro-œsophagien	6 (3,2 %)		1 (0,5 %)
nausées*	3 (1,6 %)		1 (0,5 %)
odontalgie	2 (1,1 %)		0 (0,0 %)
Infections et infestations			
infection des voies respiratoires supérieures	6 (3,2 %)		3 (1,6 %)
rhinopharyngite	5 (2,7 %)		4 (2,1 %)
angine streptococcique	3 (1,6 %)		0 (0,0 %)
influenza	2 (1,1 %)		1 (0,5 %)
infection urinaire	2 (1,1 %)		2 (1,1 %)
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention			
lacération de la peau	3 (1,6 %)		1 (0,5 %)
douleur suivant une intervention	2 (1,1 %)		1 (0,5 %)
chute	2 (1,1 %)		2 (1,1 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
hypercholestérolémie	5 (2,7 %)		5 (2,7 %)
diabète sucré	5 (2,7 %)		2 (1,1 %)
diabète sucré non insulino-dépendant	3 (1,6 %)		1 (0,5 %)
dyslipidémie	2 (1,1 %)		0 (0,0 %)
œdème périphérique	3 (1,6 %)		2 (1,1 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif			
spasmes musculaires	3 (1,6 %)		0 (0,0 %)
dorsalgie	2 (1,1 %)		6 (3,2 %)

Appareil, système ou organe Terme privilégié ^a	LUMIGAN RC ^{MD} n = 185		LUMIGAN ^{MD} n = 187
Troubles du système nerveux			
étourdissements	3 (1,6 %)		2 (1,1 %)
céphalées*	3 (1,6 %)		3 (1,6 %)
Troubles psychiatriques			
dépression	3 (1,6 %)		1 (0,5 %)
Troubles rénaux et urinaires			
néphrolithiase	2 (1,1 %)		0 (0,0 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
toux	2 (1,1 %)		1 (0,5 %)
asthme	2 (1,1 %)		3 (1,6 %)
dyspnée	2 (1,1 %)		1 (0,5 %)
bronchite	2 (1,1 %)		0 (0,0 %)
rhinopharyngite	5 (2,7 %)		4 (2,1 %)
Troubles vasculaires			
hypertension	8 (4,3 %)		11 (5,9 %)

^a Classification fondée sur MedDRA

* Effet signalé par un investigateur comme étant lié au traitement chez au moins un patient dans le cas de LUMIGAN RC^{MD}.

Effets indésirables peu fréquents de LUMIGAN RC^{MD} déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Le nombre de patients ayant signalé un effet indésirable, peu importe sa cause, était de 1 (0,5 %) pour chacun des effets indésirables suivants :

Troubles oculaires :

œdème de la paupière*, douleur de la paupière, cataracte nucléaire, trouble de la conjonctive*, desquamation de la paupière, formation de croûtes sur le bord des paupières*, kératoconjonctivite sèche, orgelet interne, chalazion, lésion oculaire d'origine chimique, conjonctivite virale, anomalie de l'épithélium cornéen, amincissement de la cornée, dégénérescence maculaire, trou maculaire, madarosis*, épithéliopathie pigmentaire rétinienne, trichiasis.

Troubles du système immunitaire : prurit*

Infections et infestations : diverticulite, pneumonie

Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention : contusion

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : douleur musculosquelettique

Troubles psychiatriques : anxiété

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : sinusite

Troubles de la peau et de l'hypoderme : peau sèche*, cellulite

* Effet signalé par un investigateur comme étant lié au traitement dans le cas de LUMIGAN RC^{MD}.

Données sur l'innocuité provenant d'autres essais cliniques

Dans le cadre d'études cliniques à double insu contrôlées par un traitement actif et portant sur LUMIGAN^{MD} administrée une fois par jour, les effets indésirables suivants liés au traitement ont été signalés :

La fréquence se définit comme suit : *très fréquent* (> 10 %); *fréquent* (≥ 1 % à < 10 %); *peu fréquent* (≥ 0.1 % à < 1 %)

Troubles cardiaques

Peu fréquent: douleurs thoraciques, palpitations

Troubles oculaires

Très fréquent: hyperémie conjonctivale, croissance des cils, prurit oculaire

Fréquent: sécheresse oculaire, sensation de brûlure dans l'œil, pigmentation blépharique, sensation de corps étranger, douleur oculaire, troubles de la vision, érythème de la paupière, coloration anormale des cils, écoulement oculaire, irritation oculaire, blépharite, kératite ponctuée superficielle, photophobie, conjonctivite allergique, épiphora, augmentation de la pigmentation de l'iris, perte d'acuité visuelle, asthénopie, cataracte sans autre indication, œdème conjonctival

Peu fréquent: érosion de la cornée, sensation de piquûre dans l'œil, prurit de la paupière, 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 gastro-intestinaux

Peu fréquent: xérostomie, dyspepsie

Troubles généraux et anomalies au point d'administration

Fréquent : asthénie

Peu fréquent : anomalie des épreuves de fonction hépatique

Troubles du système immunitaire

Peu commun : prurit

Infections et infestations

Fréquent : infection

Troubles du métabolisme et de l'alimentation :

Peu fréquent: œdème périphérique, hypercholestérolémie

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

Peu fréquent: arthrite

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (notamment les kystes et les polypes)

Peu fréquent : cystite

Troubles du système nerveux

Fréquent : céphalées

Peu fréquent: étourdissements, somnolence, nervosité

Troubles mentaux

Peu fréquent : insomnie, anxiété

Troubles rénaux et urinaires

Peu fréquent : urines anormales

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Peu fréquent: rhinite, bronchite, exacerbation de la toux, pharyngite, sinusite, dyspnée

Troubles de la peau et de l'hypoderme

Fréquent: hirsutisme

Peu fréquent: éruption cutanée

Appareil génito-urinaire

Peu fréquent: cystite, urines anormales

Troubles vasculaires

Fréquent : hypertension

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

Les effets indésirables qui suivent ont été identifiés pendant l'utilisation après commercialisation de **LUMIGAN RC^{MD}**. 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 de la vue : pigmentation blépharique, sécheresse oculaire, écoulement oculaire, oedème oculaire, oedème de la paupière, douleurs oculaires, sensation de corps étranger dans les yeux, hyperpigmentation de l'iris, augmentation du larmolement, gêne oculaire, changement au paupière et région périorbitaire incluant l'approfondissement du sillon palpébral, photophobie, oedème maculaire, vision trouble

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

Troubles du système nerveux : céphalées

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Aperçu**

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 de bimatoprost dans l'organisme sont extrêmement faibles (inférieures à 0,2 ng/mL) après l'administration répétée de doses de solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % dans les yeux. De plus, les voies du métabolisme et de l'excrétion sont multiples.

Interactions médicament-médicament

Lors d'études cliniques, **LUMIGAN^{MD}** a été utilisé de façon concomitante avec plusieurs agents bêta-bloquants sans qu'aucune preuve d'interaction ne soit notée. L'utilisation concomitante de **LUMIGAN^{MD}** et d'agents antiglocaumateux autres que les bêta-bloquants n'a pas été évaluée pendant le traitement adjonctif du glaucome.

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 sur les essais en laboratoire

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamique

L'effet de la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % dans les 12 premières heures suivant son administration a été évalué dans deux études. Lorsqu'il a été administré le matin, le bimatoprost a commencé à agir 4 heures après l'instillation, puis la PIO a diminué de façon continue pendant 12 heures. On a également évalué l'effet de la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % 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), le 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 % 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 % une fois par jour dans les deux yeux pendant une semaine, avec des valeurs moyennes de C_{max}

de 0,07 et de 0,08 ng/mL les 7^e et 14^e jours, respectivement, et des valeurs moyennes d'ASC_{0-24h} de 0,074 et de 0,096 ng•h/mL les 7^e et 14^e jours, respectivement.

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

On n'a noté aucune accumulation générale du médicament avec le temps, au schéma posologique recommandé (une fois par jour). La concentration sanguine moyenne se situait autour de 0,08 ng/mL après 12 mois d'administration de la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % une ou deux fois par jour. La posologie unique quotidienne 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 radiomarké (3,12 µg/kg) à six volontaires en bonne santé, la concentration sanguine maximale du médicament sous forme inchangée était de 12,2 ng/mL et diminuait rapidement avec une demi-vie d'élimination d'environ 45 minutes. La clairance totale du bimatoprost était de 1,5 L/h/kg. Jusqu'à 67 % de la dose administrée a été éliminée dans l'urine et 25 % dans les selles. Après l'administration par voie intraveineuse, les voies d'élimination urinaire et fécale sont importantes pour l'élimination de la molécule mère et de ses métabolites.

Populations particulières et états pathologiques

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

LUMIGAN RC^{MD} doit être conservé dans le flacon d'origine, à une température comprise entre 2 et 25 °C. Jeter la solution inutilisée à la fin du traitement.

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

LUMIGAN RC^{MD} est stérile et présentée en flacon compte-gouttes en plastique blanc opaque de 5 ou 7,5 mL.

LUMIGAN RC^{MD} est une solution limpide, incolore, isotonique, tamponnée, avec agent de conservation et stérile ayant un pH de $7,3 \pm 0,5$ et une osmolalité d'environ 290 mOsmol/kg.

Chaque mL de **LUMIGAN RC^{MD}** contient 0,1 mg de bimatoprost ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de benzalkonium à 0,2 mg comme agent de conservation, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, acide citrique monohydrate et eau purifiée. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

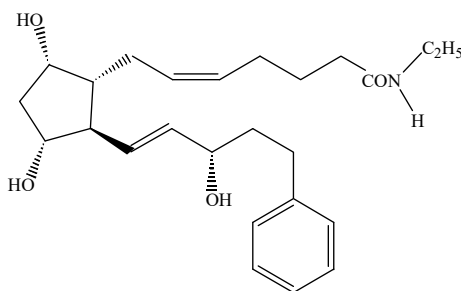
Substance pharmaceutique

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 : $C_{25}H_{37}NO$; 415,58

Formule développée :



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

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie des essais

Tableau 3 : Résumé des données démographiques recueillies auprès des patients participant à l'étude 192024-031

Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Participants (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
À répartition aléatoire, multicentrique, à double insu et en groupes parallèles	Bimatoprost à 0,01 % 1 f.p.j. Bimatoprost à 0,0125 % 1 f.p.j. Bimatoprost à 0,03 % 1 f.p.j. (LUMIGAN ^{MD}) Voie ophtalmique; une goutte dans chaque œil touché selon le schéma posologique correspondant. 12 mois	Bimatoprost à 0,01 % : 186 Bimatoprost à 0,0125 % : 188 Bimatoprost à 0,03 % : 187	63,5 ans (de 23 à 94)	H : 240 F : 321

Une étude clinique de 12 mois a été menée auprès de patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire qui présentaient au début de l'étude une PIO comprise entre 22 et 34 mm Hg, mais aucune sécheresse oculaire grave. Les résultats de la comparaison entre **LUMIGAN RC^{MD}** (solution ophtalmique de bimatoprost à 0,01 % p/v) et **LUMIGAN^{MD}** sont présentés ci-dessous.

Le paramètre d'efficacité primaire était la PIO moyenne à tous les moments où elle a été mesurée, évaluée au moyen d'une analyse d'équivalence. L'équivalence sur le plan de l'efficacité était obtenue si les limites supérieures et inférieures des intervalles de confiance (IC) bilatéraux à 95 et 97,5 % pour la différence de PIO entre les traitements étaient identiques à $\pm 1,50$ mm Hg à tous les moments où la PIO a été mesurée après le début de l'étude et identiques à $\pm 1,00$ mm Hg à la plupart de ces mêmes moments. La différence entre les traitements était calculée en soustrayant les résultats de **LUMIGAN^{MD}** de ceux de **LUMIGAN RC^{MD}**; ainsi, on obtenait une différence plus grande (positive) en faveur de **LUMIGAN^{MD}**. La technique des intervalles de confiance et la méthode de Hochberg ont été utilisées pour ajuster le niveau de signification pour les comparaisons entre les groupes.

Résultats des études

Environ 90 % des patients inscrits ont terminé l'étude de 12 mois, c'est-à-dire 171 patients (91,9 %) du groupe recevant **LUMIGAN RC^{MD}** et 162 patients (86,6 %) du groupe recevant **LUMIGAN^{MD}**.

Les résultats relatifs à la PIO moyenne montrent que **LUMIGAN RC^{MD}** correspond à la définition d'équivalence à **LUMIGAN^{MD}** (c'est-à-dire que la différence entre les groupes de traitement en ce qui a trait à la PIO moyenne était de $\pm 1,50$ mm Hg seulement à tous les moments où la PIO a été mesurée après le début de l'étude [17/17] et de $\pm 1,00$ mm Hg seulement à la plupart de ces mêmes moments [9/17], en fonction d'IC à 95 %). **LUMIGAN RC^{MD}** était également équivalent à **LUMIGAN^{MD}** quant au paramètre d'efficacité secondaire, soit la PIO diurne. En effet, les IC à 95 % de la différence entre les traitements étaient identiques à $\pm 1,5$ mm Hg au moment de chacune des 6 visites effectuées après le début de l'étude et identiques à $\pm 1,00$ mm Hg au moment de 4 de ces 6 visites. Cependant, le taux de réponse au traitement, défini comme le pourcentage de patients présentant une pression cible de moins de 18 mm Hg à chaque évaluation, était numériquement plus élevé avec **LUMIGAN^{MD}** (24,6 %) qu'avec **LUMIGAN RC^{MD}** (17,2 %), la valeur p étant égale à 0,07.

Tableau 4 : Pression intra-oculaire moyenne (mm Hg) et variation moyenne par rapport aux valeurs de départ chez les patients recevant LUMIGAN RC^{MD} et LUMIGAN^{MD}.

		PIO moyenne	Variation moyenne de la PIO par rapport aux valeurs de départ
Visite	Évaluation horaire	LUMIGAN RC ^{MD} / LUMIGAN ^{MD} n = 186 / 187	LUMIGAN RC ^{MD} / LUMIGAN ^{MD} n = 186 / 187
Début de l'étude	Heure 0	25,1 / 25,0	-
	Heure 4	23,0 / 23,2	-
	Heure 8	22,3 / 22,3	-
2^e semaine	Heure 0 Différence ^a (IC à 95 % ^b)	17,8 / 17,3 0,56 (de - 0,10 à 1,22)	- 7,3 / - 7,7 0,42
	Heure 4 Différence (IC à 95 %)	17,1 / 16,3 0,84 (de 0,21 à 1,46)	- 5,9 / - 7,0 1,07
	Heure 8 Différence (IC à 95 %)	16,9 / 16,2 0,73 (de 0,10 à 1,35)	- 5,4 / - 6,1 0,68
6^e semaine	Heure 0 Différence (IC à 95 %)	17,6 / 17,2 0,37 (de - 0,25 à 1,00)	- 7,5 / - 7,7 0,24
	Heure 4 Différence (IC à 95 %)	16,8 / 16,5 0,29 (de - 0,31 à 0,89)	- 6,2 / - 6,8 0,52
	Heure 8 Différence (IC à 95 %)	16,7 / 16,4 0,23 (de - 0,37 à 0,82)	- 5,6 / - 5,8 0,19
3^e mois	Heure 0 Différence (IC à 95 %)	17,3 / 17,0 0,33 (de - 0,31 à 0,97)	- 7,8 / - 8,0 0,19
	Heure 4 Différence (IC à 95 %)	16,7 / 16,1 0,55 (de - 0,05 à 1,16)	- 6,3 / - 7,1 0,78 (de 0,09 à 1,48)
	Heure 8 Différence (IC à 95 %)	16,4 / 16,2 0,28 (de - 0,31 à 0,87)	- 5,9 / - 6,1 0,24
	Heure 0 Différence (IC à 95 %)	17,7 / 17,4 0,39 (de - 0,25 à 1,03)	- 7,4 / - 7,6 0,25

		PIO moyenne	Variation moyenne de la PIO par rapport aux valeurs de départ
Visite	Évaluation horaire	LUMIGAN RC ^{MD} / LUMIGAN ^{MD} n = 186 / 187	LUMIGAN RC ^{MD} / LUMIGAN ^{MD} n = 186 / 187
6 ^e mois	Heure 4 Différence (IC à 95 %)	17,0 / 16,3 0,63 (de 0,01 à 1,25)	- 6,0 / - 6,9 0,86
	Heure 8 Différence (IC à 95 %)	16,6 / 16,3 0,35 (de - 0,23 à 0,94)	- 5,7 / - 6,0 0,31
9 ^e mois	Heure 0 Différence (IC à 95 %)	17,9 / 17,8 0,13 (de - 0,52 à 0,78)	- 7,2 / - 7,2 - 0,01
	Heure 4 Différence (IC à 95 %)	17,1 / 16,9 0,22 (de - 0,41 à 0,85)	- 5,9 / - 6,3 0,45
12 ^e mois	Heure 0 Différence (IC à 95 %)	17,7 / 17,3 0,41 (de - 0,26 à 1,07)	- 7,4 / - 7,6 0,27
	Heure 4 Différence (IC à 95 %)	17,2 / 16,9 0,29 (de - 0,37 à 0,96)	- 5,8 / - 6,3 0,52
	Heure 8 Différence (IC à 95 %)	17,1 / 16,7 0,44 (de - 0,18 à 1,06)	- 5,2 / - 5,6 0,40

^a La différence est calculée en soustrayant les résultats de **LUMIGAN^{MD}** de ceux de la préparation testée; on obtenait une valeur positive favorisant **LUMIGAN^{MD}** par rapport à **LUMIGAN RC^{MD}**.

^b 95 % pour la différence entre les traitements, d'après un modèle d'analyse de variance à un critère de classification pour l'estimation de l'effet fixe du traitement.

Pendant les 12 mois de l'étude 192024-031, l'efficacité de **LUMIGAN RC^{MD}** s'est maintenue (tableau 5). La PIO moyenne et la variation moyenne de la PIO par rapport aux valeurs de départ, évaluées au moment où les concentrations du médicament étaient à leur maximum et à leur minimum, ont considérablement diminuées chez les patients recevant **LUMIGAN RC^{MD}**, ce qui démontrait un effet thérapeutique soutenu.

Tableau 5 : PIO moyenne et variation moyenne de la PIO par rapport aux valeurs de départ (mm Hg) à chaque moment où la PIO a été mesurée chez les patients recevant LUMIGAN RC^{MD} dans l'étude 192024-031

	LUMIGAN RC ^{MD} (n = 186)						
	Début de l'étude	2 ^e semaine	6 ^e semaine	3 ^e mois	6 ^e mois	9 ^e mois	12 ^e mois
Pression intra-oculaire moyenne (mm Hg)							
Heure 0	25,1	17,8	17,6	17,3	17,7	17,9	17,7
Heure 4	23,0	17,1	16,8	16,7	17,0	17,1	17,2
Heure 8	22,3	16,9	16,7	16,4	16,6	S.O.	17,1
Variation moyenne de la pression intra-oculaire par rapport aux valeurs de départ (mm Hg)							
Heure 0	25,1	- 7,3*	- 7,5*	- 7,8*	- 7,4*	- 7,2*	- 7,4*
Heure 4	23,0	- 5,9*	- 6,2*	- 6,3*	- 6,0*	- 5,9*	- 5,8*
Heure 8	22,3	- 5,4*	- 5,6*	- 5,9*	- 5,7*	S.O.	- 5,2*

Source : Rapport de l'étude 192024-031, tableaux 14.2-1.1 à 14.2-1.7 et 14.2-2.1 à 14.2-2.7

* Variation significative sur le plan statistique par rapport aux valeurs de départ ($p < 0,001$);
S.O. = sans objet

Comparativement à **LUMIGAN^{MD}**, **LUMIGAN RC^{MD}** a provoqué nettement moins d'effets indésirables (toutes causes confondues et liés au traitement) et nettement moins d'effets indésirables oculaires. Les patients ont présenté une hyperémie macroscopique moins grave.

Seulement quelques patients ont cessé de prendre le médicament en raison d'effets indésirables liés au traitement, soit 2,2 % (4/185) chez ceux recevant **LUMIGAN RC^{MD}** comparativement à 6,4 % (12/187) chez ceux prenant **LUMIGAN^{MD}**. Les résultats relatifs à l'abandon du traitement avec le temps en raison d'effets indésirables de nature oculaire étaient nettement différents chez les patients recevant **LUMIGAN RC^{MD}** et chez ceux prenant **LUMIGAN^{MD}**.

Aucune évaluation de **LUMIGAN RC^{MD}** n'a été effectuée durant une période de plus de 12 mois.

Cependant, une étude de prolongation dans le cadre de chacun des deux essais de 12 mois (008 et 009) portant sur **LUMIGAN^{MD}** a été menée. Les données sur l'innocuité à long terme de **LUMIGAN^{MD}** en ce qui a trait à la pigmentation de l'iris ont été principalement évaluées. Veuillez consulter la monographie de produit de **LUMIGAN^{MD}** pour obtenir de plus amples renseignements.

L'augmentation de la pigmentation de l'iris a été signalée chez 1,7 % des patients (16/957) recevant n'importe quelle dose de **LUMIGAN^{MD}** (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 à **LUMIGAN^{MD}** en raison de l'augmentation de la pigmentation de l'iris.

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 à **LUMIGAN^{MD}**; parmi ces 27 patients, 20 avaient été traités à **LUMIGAN^{MD}** pendant 4 ans. Un patient a présenté une augmentation de la pigmentation de l'iris pendant la première année de traitement à **LUMIGAN^{MD}**, mais aucune intensification de la pigmentation n'a été notée chez ce patient pendant la 5^e 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 intra-oculaire normale ou une hypertension oculaire provoquée par le laser ont montré que le bimatoprost peut diminuer la pression intra-oculaire. Des études de cinq jours chez les singes ayant une pression intra-oculaire normale et des études d'une journée chez les singes ayant une hypertension oculaire ont montré que l'administration d'une dose de bimatoprost à 0,001 % pouvait diminuer de manière significative la pression intra-oculaire. Des études de cinq jours effectuées chez des chiens Beagle ayant une pression intra-oculaire normale ont confirmé le pouvoir hypotensif 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 chez le chien Beagle, où des concentrations variant de 0,001 à 0,1 % ont produit un myosis.

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

ordinaire. Dans les zones touchées du muscle ciliaire, le bourgeonnement des fibres nerveuses peut être la conséquence d'un remodelage tissulaire.

Effets cardiovasculaires

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

Métabolisme et pharmacocinétique

Pharmacocinétique ophtalmologique

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

Après l'administration par instillation oculaire d'une dose unique de **LUMIGAN^{MD}** ou d'une préparation de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,2 mg/mL ppm à des lapins, le bimatoprost a été absorbé dans l'œil et largement métabolisé en AGN 191522 (étude PK-04-102). En raison de l'important métabolisme du bimatoprost dans les yeux des lapins, l'AGN 191522 a été utilisé comme substitut pour déterminer l'absorption oculaire de l'AGN 192024. L'augmentation de la concentration de chlorure de benzalkonium de 0,05 à 0,2 mg/mL a entraîné une augmentation de 57 % de la concentration du médicament dans l'humeur aqueuse.

Dans une épreuve de perméabilité *in vitro* effectuée à l'aide d'un modèle de couches de cellules de l'épithélium cornéen de lapin, des préparations de bimatoprost à 0,015 % contenant du chlorure de benzalkonium (0, 50, 125, 150, 200 ppm) ont causé une augmentation de la perméabilité au bimatoprost liée à la dose (étude PK-04-168). Bien que l'on observe une cytotoxicité liée à la dose dans cette épreuve *in vitro* (voir le tableau ci-dessous), la viabilité cellulaire après 2 heures d'exposition à la préparation de bimatoprost à 0,015 % contenant du chlorure de benzalkonium à 0,2 mg/mL était de 81 à 82 % comparativement à une viabilité cellulaire de 89 à 91 % après 2 heures d'exposition à **LUMIGAN^{MD}**.

Tableau 6 : Effet du chlorure de benzalkonium (BAK) sur la perméabilité au bimatoprost (Papp) et viabilité cellulaire dans un modèle de couches de cellules épithéliales cornéennes de lapin (étude PK-04-168/TX04059)

Concentration de BAK (mg/mL)	Papp ($\times 10^{-6}$ cm/sec)	Viabilité cellulaire (%)
0	0,161	de 97 à 98
50	0,377	de 86 à 93
125	0,865	de 83 à 86
150	0,984	de 83 à 84
200	1,42	de 81 à 82

Après l'application topique de l'une des quatre nouvelles préparations de solution ophtalmique **LUMIGAN^{MD}** ou d'un excipient sous forme de solution ophtalmique (30 μ L chacun) deux fois par jour pendant 1 mois dans l'œil gauche de lapines NZW (9 lapines par préparation), on a tiré les conclusions suivantes :

Les concentrations sanguines d'AGN 191522 (le métabolite du bimatoprost) se situaient sous la limite quantitative inférieure dans tous les échantillons.

L'exposition générale au bimatoprost était semblable dans les quatre groupes de traitement actif le 7^e et le 28^e jour malgré les différences en ce qui concerne la teneur du médicament administré (c.-à-d. 0,03 %, 0,015 % et 0,02 %); les nouvelles préparations ont produit des concentrations de bimatoprost similaires dans l'organisme malgré les différences en ce qui concerne la teneur du médicament administré (**PK-05-070**).

Tableau 7 : Paramètres toxicocinétiques sanguins du bimatoprost (étude PK-05-070)

Moment du prélèvement	Traitement	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (heures)	ASC (ng*h/mL)	Intervalle de l'ASC (h)
7 ^e jour	LUMIGAN^{MD} (bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL)	0,571 $\pm$ 0,071	0,167	0,179 $\pm$ 0,009	de 0 à 0,50
	Bimatoprost à 0,015 % avec BAK à 0,2 mg/mL	0,737 $\pm$ 0,617	0,083	0,132 $\pm$ 0,028	de 0 à 0,33
	Bimatoprost à 0,020 % avec BAK à 0,2 mg/mL	0,523 $\pm$ 0,107	0,083	0,139 $\pm$ 0,008	de 0 à 0,50
	Bimatoprost à 0,015 % avec BAK à 0,2 mg/mL et EDTA à 0,03 %	0,326 $\pm$ 0,138	0,083	0,049 $\pm$ 0,006	de 0 à 0,25

Moment du prélèvement	Traitement	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (heures)	ASC (ng*h/mL)	Intervalle de l'ASC (h)
28 ^e jour	LUMIGAN^{MD} (bimatoprost à 0,03 % avec BAK à 0,05 mg/mL)	0,649 ± 0,181	0,083	0,208 ± 0,012	de 0 à 0,50
	Bimatoprost à 0,015 % avec BAK à 0,2 mg/mL	0,539 ± 0,134	0,083	0,094 ± 0,008	de 0 à 0,33
	Bimatoprost à 0,020 % avec BAK à 0,2 mg/mL	0,901 ± 0,293	0,083	0,191 ± 0,013	de 0 à 0,50
	Bimatoprost à 0,015 % avec BAK à 0,2 mg/mL et EDTA à 0,03 %	0,451 ± 0,135	0,083	0,095 ± 0,009	de 0 à 0,33

AGN 192024 = bimatoprost ; AGN 191522 = métabolite; BAK = chlorure de benzalkonium.
n = 9 lapines par préparation

Dans une étude d'une durée de 6 mois, l'œil gauche de lapins Dutch-Belted (DB) mâles et femelles (n = 6/sexe/groupe) ont reçu une goutte par jour de solution ophtalmique de bimatoprost contenant du chlorure de benzalkonium à 0,2 mg/mL, ainsi que du bimatoprost à 0,01, 0,0125 ou 0 % (placebo) à raison d'une goutte par jour (groupes 2 et 4) ou d'une goutte trois fois par jour (groupes 1, 3 et 5) pendant 180 jours. Des échantillons de sang ont été prélevés (n = 3/sexe/groupe/moment du prélèvement) avant l'administration de la dose, 5, 10, 20, 30 et 40 minutes après la dernière dose administrée (après la première dose administrée dans les groupes 2 et 4 et après la troisième dose administrée dans les groupes 1, 3 et 5). Les échantillons de sang ont été prélevés à ces moments le 7^e jour et après 1 mois (29^e jour), 3 mois (85^e jour) et 6 mois (180^e jour) en vue d'une évaluation toxicocinétique. Les concentrations sanguines de bimatoprost et d'AGN 191522 ont été déterminées avec un intervalle de concentrations de 0,125 à 100 ng/mL dans le cas du bimatoprost et de 0,250 à 100 ng/mL dans le cas de l'AGN 191522.

L'ensemble des paramètres toxicocinétiques sanguins moyens du bimatoprost et de l'AGN 191522 sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Ensemble des paramètres toxicocinétiques sanguins moyens du bimatoprost et de l'AGN 191522

	Study Day	Treatment Group*	C _{max} (ng/mL)		T _{max} (min)	AUC _{0-t} (ng•min/mL)		AUC Interva (min)
			Mean	SD		Mean	SE	
AGN 192024	7	2	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
		3	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
		4	0.135	0.110	5	0.338	0.112	0-5
		5	0.198	0.116	5	0.495	0.118	0-5
	29 (1 mo.)	2	0.098	0.077	5	0.245	0.078	0-5
		3	0.276	0.110	5	0.690	0.112	0-5
		4	0.222	0.123	5	1.61	0.31	0-10
		5	0.364	0.092	5	2.37	0.24	0-10
	85 (3 mos.)	2	0.366	0.227	5	0.915	0.232	0-5
		3	0.211	0.147	5	0.528	0.150	0-5
		4	0.317	0.145	5	1.84	0.31	0-10
		5	0.276	0.152	5	1.58	0.32	0-10
	180 (6 mos.)	2	0.333	0.152	5	1.87	0.32	0-10
		3	0.178	0.092	5	0.445	0.094	0-5
		4	0.289	0.249	5	0.723	0.254	0-5
		5	0.372	0.167	5	2.31	0.36	0-10
AGN 191522	7	2	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
		3	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
		4	0.219	0.242	5	0.548	0.247	0-5
		5	0.275	0.227	5	0.688	0.232	0-5
	29 (1 mo.)	2	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
		3	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
		4	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
		5	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
	85 (3 mos.)	2	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
		3	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
		4	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
		5	0.178	0.199	5	0.445	0.203	0-5
	180 (6 mos.)	2	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
		3	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
		4	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC
		5	BLQ	NC	NC	NC	NC	NC

Treatment 1: Placebo Control, 1 drop OS 3x daily

*N = 3/sex/group/timepoint (for all groups)

Treatment 2: 0.01% bim, 1 drop OS 1x daily

Treatment 4: 0.0125% bim, 1 drop OS 1x daily

Treatment 3: 0.01% bim, 1 drop OS 3x daily

Treatment 5: 0.0125% bim, 1 drop OS 3x daily

AGN 192024 = bimatoprost ; AGN 191522 = métabolite.

Toutes les solutions contenaient du chlorure de benzalkonium à 0,2 mg/mL.

Absorption générale après l'administration par voie ophtalmique et orale

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

Sort du médicament après l'administration par voie intraveineuse

Après l'administration par voie intraveineuse à des souris, des rats et des singes, le bimatoprost avait un volume de distribution apparent modéré à l'état d'équilibre variant de 2,1 à 6,0 L/kg. Le bimatoprost avait une durée moyenne de séjour de 0,28 h chez la souris, de 0,42 h chez le rat et de 0,93 h chez le singe, ce qui montre que le bimatoprost était rapidement éliminé chez les trois espèces. La clairance moyenne du médicament dans le sang était de 12, 9,5 et 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 ^3H -bimatoprost chez le rat, soit en dose unique ou après des injections quotidiennes pendant 21 jours, la radioactivité s'est rapidement distribuée dans tous les tissus et les organes examinés. Les plus fortes concentrations de radioactivité ont été observées dans le tube digestif, le foie, les reins et la vessie. Le rapport sang-plasma de la radioactivité était de 0,75, ce qui indique que le bimatoprost demeure dans le plasma. Près de 168 heures après l'administration de la dose, toute la radioactivité se retrouvait sous forme d'eau tritiée, et non pas associée à du bimatoprost ou à l'un de ses métabolites. Après l'administration d'une dose unique de ^3H -bimatoprost par voie intraveineuse à des rates gravides, on a noté le passage d'une quantité faible, mais quantifiable, de médicament dans le placenta, le liquide amniotique et le fœtus. Après l'administration de ^3H -bimatoprost par voie intraveineuse à des rates en période de lactation, la concentration de radioactivité dans le lait était comparable à celle obtenue dans le plasma. Par conséquent, à la dose clinique, la quantité de substances liées au médicament transférée dans le lait maternel devrait être extrêmement faible.

Métabolisme ophtalmologique

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

exagérées, a été faiblement métabolisé dans les tissus oculaires des singes après l'administration par voie ophtalmique.

Métabolisme général

Après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse à des rats et des singes, le bimatoprost a été largement métabolisé par glycoconjuguaison, hydroxylation, déamidation et N-déséthylation, et les métabolites sous forme glycoconjuguée représentaient la majorité des produits dérivés du médicament trouvés dans le sang, l'urine et les selles chez les deux espèces. Chez les rates gravides, au moins 22 métabolites ont été décelés dans les tissus maternels après l'administration d'une dose unique de ^3H -bimatoprost par voie intraveineuse. Le métabolite acide C1 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 C1 est le principal métabolite chez le rat et le lapin, mais pas chez le chien, le singe ni l'humain. Après avoir administré du bimatoprost par voie intraveineuse tous les jours pendant un mois à des rats et des singes, on a déterminé que le médicament n'avait aucun effet clinique important sur les enzymes hépatiques testées qui participent au métabolisme des médicaments. Dans des études où l'on utilisait des enzymes P₄₅₀ humaines recombinantes, on a déterminé que les isoenzymes CYP3A4/5 étaient les principales enzymes du cytochrome P₄₅₀ impliquées dans l'hydroxylation du bimatoprost.

Excrétion

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

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamique

Dans une brève étude de phase II d'une durée de 5 jours, quatre préparations de bimatoprost ont été évaluées, l'une à 0,01 %, une autre à 0,015 %, une troisième à 0,015 % avec EDTA et une dernière à 0,02 %, chacune contenant du chlorure de benzalkonium à 0,2 mg/mL comme agent de conservation. La solution ophtalmique (de bimatoprost) à 0,03 % **LUMIGAN^{MD}** (contenant du chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) servait de témoin actif.

Une diminution statistiquement et cliniquement significative de la PIO moyenne par rapport aux valeurs de départ a été observée à chaque moment où la mesure a été effectuée dans le cas de toutes les préparations étudiées contenant une faible concentration de bimatoprost (0,01 %, 0,015 %, 0,015 % avec EDTA et 0,02 %) et une concentration élevée de chlorure de benzalkonium (0,2 mg/mL) ainsi que dans le cas de **LUMIGAN^{MD}**.

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 avec un coefficient de perméabilité moyen de la sclérotique de $14,5 \times 10^{-6}$ cm/s.

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

On a mesuré les concentrations sanguines de bimatoprost chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire admis dans deux études de phase III portant sur l'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (administration uniquotidienne 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 portant sur la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 %, 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

délectable 1,5 heure après l'administration chez la plupart des patients. L'exposition générale était plus élevée dans le groupe des patients âgés que dans le groupe des patients jeunes, aussi bien après l'administration d'une dose unique qu'après l'administration de doses répétées (124 et 213 %, respectivement). Chez les personnes âgées, la valeur moyenne de l'ASC_{0-24h} de 0,0634 ng•h/mL était statistiquement plus élevée que celle des personnes plus jeunes (0,0218 ng•h/mL), ce qui indique l'existence d'un effet lié à l'âge. Cependant, cette donnée n'est pas considérée comme pertinente sur le plan clinique, puisque le bimatoprost présente des profils d'innocuité et d'efficacité comparables dans les populations composées de personnes jeunes ou âgées.

Distribution

Le bimatoprost est modérément diffusé dans les tissus de l'organisme avec un volume de distribution à l'état d'équilibre de 0,67 L/kg. Dans le sang humain, le bimatoprost demeure principalement dans le plasma. Environ 12 % du bimatoprost se trouve sous forme libre dans le plasma humain. La fixation *in vitro* du bimatoprost à la mélanine synthétique était d'environ 20 % à des concentrations variant de 0,2 à 100 µg/mL. L'ampleur de la liaison à la mélanine n'était pas dépendante de la concentration et la liaison était réversible.

Métabolisme

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

Élimination

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

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

TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë du bimatoprost a été évaluée au cours d'études portant sur l'administration de dose unique par voie intrapéritonéale ou intraveineuse chez les souris et les 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.

Dans une épreuve de cytotoxicité *in vitro* (TX04059/PK-04-168), une cytotoxicité liée à la dose associée au chlorure de benzalkonium a été observée dans des couches de cellules de l'épithélium cornéen de lapin. La cytotoxicité notée dans le cas du bimatoprost à 0,015 % avec chlorure de benzalkonium à 0,2 mg/mL était de 1,7 à 2 fois plus intense que celle observée dans le cas de **LUMIGAN^{MD}** (bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL). Veuillez noter que plusieurs facteurs diminueraient la signification clinique des résultats *in vitro*, notamment (1) une dilution rapide de la solution contenant du chlorure de benzalkonium administrée par voie topique attribuable à la dynamique normale du film lacrymal et (2) les propriétés de l'œil *in vivo* comme l'écoulement des larmes, les protéines lacrymales, une couche de mucine et une structure multicouches avec régénération épithéliale rapide.

Toxicité à long terme

Aucun effet général ou oculaire lié au traitement n'a été observé chez les lapins Dutch-Belted lorsqu'une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % ou à 0,1 % a été instillée dans l'œil une ou deux fois par jour pendant 6 mois. La dose la plus forte (0,1 % deux fois par jour) a entraîné une exposition générale au médicament 53 fois supérieure à celle observée chez l'humain au cours d'un traitement par la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines. Aucun effet général lié au traitement n'a été observé chez les macaques de Buffon lorsqu'une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % ou à 0,1 % a été instillée dans l'œil une ou deux fois par jour pendant 1 an. Une augmentation de la pigmentation de l'iris a été notée chez certains animaux dans tous les groupes traités. La pigmentation n'était associée à aucune augmentation du nombre de mélanocytes. Il semble que le mécanisme lié à l'augmentation de la pigmentation de l'iris soit causé par une stimulation de la production de mélanine dans les mélanocytes et non par une augmentation du nombre de mélanocytes. On a également observé des effets périoculaires réversibles liés à la dose qui se manifestaient par un sillon supérieur et (ou) inférieur proéminent et un élargissement de la fente palpébrale de l'œil traité. Aucun changement fonctionnel ou microscopique associé aux modifications périoculaires n'a été noté. La dose la plus forte (0,1 % deux fois par jour) a entraîné une exposition générale au médicament au moins 65 fois supérieure à celle observée chez l'humain au cours d'un traitement par la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines. (Chez l'humain, la dose est calculée comme 21 µg dans une goutte de 35 µL administrée une fois par jour dans les deux yeux – la dose n'est pas basée sur la goutte de 28 µL utilisée dans les études de phase III.)

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

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

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

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

Une augmentation légère et réversible des taux d'alanine-aminotransférase et d'aspartate-aminotransférase a été observée chez les rats qui ont reçu des doses de $\geq 0,1$ mg/kg/jour par voie orale pendant 1 an. On n'a trouvé aucune modification associée à cette observation pendant l'examen microscopique du foie. Une vacuolisation réversible et liée à la dose des

cellules du corps jaune a été observée chez les rates ayant reçu des doses de $\geq 0,3$ mg/kg/jour. La plus faible dose efficace, 0,1 mg/kg/jour, a produit une exposition générale ($C_{\max}$) 8 fois supérieure à celle observée chez les humains traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours. Les effets hépatiques et ovariens observés chez les rats ont été considérés comme spécifiques à l'espèce puisque ces changements n'ont pas été observés chez les souris et les singes à des expositions générales de 2 800 à 14 000 fois supérieures, respectivement, à celles obtenues chez les humains recevant une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,03 % à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours.

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

Mutagénicité

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

Études de mutagénicité sur des souches de Salmonella et de 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) de *E. coli* avec et sans homogénat S9 de foie de rats exposés à l'Aroclor. Aucune réponse positive n'a été observée dans les études de mutagénicité à des concentrations pouvant atteindre 5 000 µg par plaque.

Analyse des mutations du lymphome de la souris

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

Test des micronoyaux in vivo chez la souris

Le bimatoprost a été testé pour son activité clastogène et pour sa capacité à perturber l'appareil mitotique en évaluant les micronoyaux des érythrocytes polychromatiques dans les cellules de la moelle osseuse chez la souris. Le test des micronoyaux de la moelle osseuse s'est

révélé négatif après l'administration de 20 mg/kg/jour de bimatoprost chez la souris. La dose élevée a été déterminée en fonction de la limite de solubilité de la substance.

Cancérogénicité

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

Reproduction et tératologie

Altération de la fertilité

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

Effets tératogènes et gestation

L'administration de bimatoprost par voie orale à des doses pouvant atteindre 0,3 ou 0,6 mg/kg/jour à des rates gravides du 7^e au 17^e jour de gestation a entraîné des avortements, mais aucun effet sur le développement fœtal qui soit lié au médicament. Cet effet a également été observé chez les souris qui recevaient des doses de 0,3 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de gestation. La dose de bimatoprost sans effet nocif observé (NOAEL) chez les mères était de 0,1 ou de 0,3 mg/kg/jour chez les souris ou les rats, respectivement. Il semble que l'avortement soit un effet pharmacologique propre aux rongeurs. La plus faible dose efficace, 0,3 mg/kg, chez la souris et le rat a produit une exposition générale (ASC) qui était au moins 33 et 97 fois supérieure, respectivement, à celle observée chez les humains traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours.

Études périnatales et postnatales

L'administration à des rates F0 de doses de 0,3 mg/kg/jour (une exposition générale estimée à 41 fois celle observée chez les humains traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours) ou plus de bimatoprost a entraîné des signes de toxicité maternelle tels que la diminution de la durée de la gestation, l'augmentation des résorptions tardives, des cas de mortalité fœtale et de mortalité postnatale ainsi qu'une diminution du poids corporel de la progéniture (un effet pharmacologique propre aux rongeurs). On n'a

observé aucun effet sur le développement postnatal et sur la capacité d'accouplement de la progéniture F1 dans les groupes recevant des doses aussi élevées que 0,1 mg/kg/jour. Le comportement neurologique, 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 démontré 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.* Efficacy and safety of the ocular hypotensive lipid AGN 192024 in patients with elevated IOP: A 30 day comparison with Latanoprost. *Investigative Ophthalmol and Vis Sci* 1999;41(4):S514.
3. VanDenburgh AM, Laibovitz RA et Felix C. A one month dose response study of AGN 192024, a novel antiglaucoma agent in patients with elevated intraocular pressure. *Investigative Ophthalmol and Vis Sci* 1999;40(4):S830.
4. Woodward DF, Krauss AH-P, Chen J, Kedzie KM, Protzman CE, Shi L, Chen R, Krauss HA, Bogardus HT, Dinh T, Wheeler LA, Andrews SW, Burk RM, Gac T, Roof MB, Garst ME, Kaplan LJ, Sachs G, Pierce KL, Regan JW, Ross RA, Chan MF. Replacement of the carboxylic acid group of prostaglandin F2 α with a hydroxyl or methoxy substituent provides biologically unique compounds. *Br J Pharmacol* 2000;130:1933-1943.
5. Woodward DF, Fairbairn CE, Krauss A H-P, Lawrence RA, Protzman CE. Radioligand binding analysis of receptor subtypes in two FP receptor preparations that exhibit different functional rank order of a potency in response to prostaglandins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273(1):285-291.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

LUMIGAN RC^{MD}

Solution ophtalmique de bimatoprost

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

Pourquoi LUMIGAN RC est-il utilisé?

Les gouttes oculaires **LUMIGAN RC** sont utilisées pour diminuer la pression dans l'œil (pression intra-oculaire) 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 LUMIGAN RC agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de LUMIGAN RC?

Ingrédient médicinal : Bimatoprost

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

LUMIGAN RC est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution ophtalmique à 0,01 % p/v

N'utilisez pas LUMIGAN RC 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).

Consultez votre professionnel de la santé avant de utiliser LUMIGAN RC, 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 si vous avez pris récemment, d'autres médicaments. L'utilisation de **LUMIGAN RC** 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 **LUMIGAN RC**.
- avez une infection oculaire active, inflammation (p. ex. uvéite) ou toute autre affection oculaire ou de la paupière;
- manifestez un autre trouble oculaire (blessure ou infection);
- avez la sécheresse oculaire sévère;
- devez subir une chirurgie oculaire;
- avez des problèmes de foie ou de reins

Autres mises en garde à connaître :

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

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

Croissance de poils

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

Changement de vision

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

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

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

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

Comment utiliser LUMIGAN RC :

- N'utiliser pas le flacon si le sceau de sécurité du goulot a été brisé avant sa première utilisation.
- Utilisez toujours **LUMIGAN RC** en suivant les directives de votre professionnel de la santé.
- **LUMIGAN RC** 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 **LUMIGAN RC**. Attendez 15 minutes après l'administration des gouttes avant de remettre vos lentilles.
- Si vous utilisez **LUMIGAN RC** 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 **LUMIGAN RC** 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 chez l'adulte :

Une goutte de **LUMIGAN RC** dans chaque œil à traiter, une fois par jour, le soir.

Surdosage :

Si vous pensez avoir utilisé trop de **LUMIGAN RC**, communiquer immédiatement avec votre professionnel de la santé, service des urgences de l'hôpital de votre région, ou le centre antipoison régional, même si vous n'avez aucun symptôme.

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

Dose oubliée :

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

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

En utilisant **LUMIGAN RC**, 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, **LUMIGAN RC** 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
- Irritation de l'œil, rougeur, démangeaison
- Rougeur ou démangeaison des paupières
- Noircissement de la paupière
- Pousse excessive des poils
- Apparition de petites fissures à la surface de l'œil

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Entreposage :

LUMIGAN RC doit être conservé dans le flacon d'origine, à une température comprise entre 2°C et 25 °C. Jeter la solution inutilisée 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 **LUMIGAN RC**, vous pouvez :

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

Allergan Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 26 novembre 2018

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

©2018 Allergan. Tous les droits sont réservés.