

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bimatoprost EG 0,1 mg/ml collyre en solution

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution contient 0,1 mg de bimatoprost.

Une goutte contient environ 2,5 microgrammes de bimatoprost.

#### Excipient à effet notoire:

Un ml de solution contient 0,20 mg de chlorure de benzalkonium et 0,95 mg de phosphates.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution transparente incolore.

pH 6,8 – 7,8; osmolalité 260 – 330 mOsmol/kg

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les adultes atteints de glaucome à angle ouvert chronique ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en thérapie adjuvante avec les bêtabloquants).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteints une fois par jour, administrée le soir. La dose ne peut pas dépasser une instillation par jour, une administration plus fréquente pouvant diminuer l'effet réducteur sur la pression intraoculaire.

##### *Insuffisance hépatique et rénale*

Bimatoprost n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère et sera en conséquence utilisé avec précaution chez ces patients. Chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique légère ou de taux de base anormaux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou de bilirubine, le collyre en solution de bimatoprost 0,3 mg/ml n'a eu aucun effet délétère sur la fonction hépatique durant 24 mois.

##### *Population pédiatrique*

Jusqu'à ce jour, la sécurité et l'efficacité du bimatoprost chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.

##### Mode d'administration

En cas d'utilisation de plus d'un médicament ophtalmique à usage local, un intervalle d'au moins 5 minutes doit être respecté entre les administrations de chacun d'entre eux.

#### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Bimatoprost EG 0,1 mg/ml est contre-indiqué chez les patients ayant présenté précédemment un effet indésirable susceptible d'être liée au chlorure de benzalkonium ayant conduit à une interruption de traitement.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Au niveau oculaire

Avant l'initiation du traitement, les patients doivent être informés de la survenue possible d'une périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines (PAP) et d'une augmentation de la pigmentation de l'iris, car ces effets ont été observés au cours d'un traitement par bimatoprost. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner une altération du champ de vision et des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité (voir rubrique 4.8).

Des cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés peu fréquemment ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) après un traitement par bimatoprost 0,3 mg/ml collyre en solution. En conséquence, le bimatoprost doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire (p. ex. les patients aphaques, les patients pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure).

De rares cas de réactivation d'anciens infiltrats cornéens ou d'anciennes infections oculaires ont été spontanément rapportés avec le bimatoprost 0,3 mg/ml collyre en solution. Le bimatoprost doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'infections oculaires virales importantes (p. ex. l'herpès simplex) ou d'uvéïte/iritis.

Le bimatoprost n'a pas été étudié chez les patients présentant une inflammation oculaire, un glaucome néovasculaire, inflammatoire, à angle fermé ou à angle étroit ou congénital.

##### Au niveau cutané

Une augmentation de la pilosité peut survenir aux endroits de contacts répétés de la solution de bimatoprost avec la peau. Il est donc important d'appliquer le bimatoprost selon les instructions et d'éviter qu'il ne coule sur la joue ou d'autres endroits de la peau.

##### Au niveau respiratoire

Le bimatoprost n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'un fonctionnement respiratoire compromis. Bien que les informations disponibles sur les patients avec des antécédents d'asthme ou de BPCO soient limitées, des cas d'exacerbation de l'asthme, de dyspnée et de BPCO, ainsi que des cas d'asthme ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament. La fréquence de ces effets indésirables est indéterminée. Les patients atteints de BPCO, d'asthme ou d'un fonctionnement respiratoire compromis dû à d'autres conditions doivent être traités avec prudence.

##### Au niveau cardiovasculaire

Le bimatoprost n'a pas été étudié chez les patients présentant un bloc cardiaque plus sévère qu'un bloc de premier degré ou une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée. Un nombre limité de cas de bradycardie ou d'hypotension ont été spontanément rapportés avec le bimatoprost 0,3 mg/ml collyre en solution. Le bimatoprost doit être utilisé avec prudence chez les patients prédisposés à un rythme cardiaque lent ou à une pression artérielle basse.

##### Autres informations

Dans des études portant sur le bimatoprost 0,3 mg/ml chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire, il a été montré qu'une exposition plus fréquente de l'œil au bimatoprost à plus d'une dose par jour, peut diminuer l'effet de réduction de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.5). Les patients utilisant le bimatoprost avec d'autres analogues des prostaglandines doivent être suivis afin de surveiller l'évolution de leur pression intraoculaire.

Le bimatoprost 0,1 mg/ml contient le conservateur chlorure de benzalkonium (200 ppm), qui peut être

absorbé par les lentilles de contact souples. Des irritations oculaires et une coloration des lentilles de contact souples peuvent également survenir à cause de la présence du chlorure de benzalkonium. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation et peuvent être remises 15 minutes après l'administration.

Le chlorure de benzalkonium, couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques, a été associé à des kératites ponctuées et/ou des kératopathies ulcéraives toxiques. Comme Bimatoprost EG 0,1 mg/ml contient 200 ppm de chlorure de benzalkonium (quatre fois la concentration contenue dans le collyre de bimatoprost 0,3 mg/ml), il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une sécheresse oculaire, chez les patients présentant une atteinte cornéenne éventuelle et chez les patients prenant plusieurs collyres contenant du chlorure de benzalkonium. En outre, une surveillance est nécessaire lors d'une utilisation prolongée chez ces patients.

Des kératites bactériennes associées à l'utilisation de conditionnements multidoses de produits ophtalmiques topiques ont été signalées. Ces conditionnements avaient été accidentellement contaminés par les patients, qui, dans la plupart des cas, présentaient une pathologie oculaire concomitante. Chez les patients présentant une perturbation de la surface épithéliale oculaire, le risque de développer une kératite bactérienne est plus élevé.

Les patients doivent être informés d'éviter que la pointe du flacon n'entre en contact avec l'œil ou les structures avoisinantes, pour que l'œil ne soit pas blessé et que la solution ne soit pas contaminée.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Chez l'homme, on ne s'attend à aucune interaction, car les concentrations systémiques de bimatoprost sont extrêmement faibles (moins de 0,2 ng/ml) après administration par voie ophtalmique de bimatoprost 0,3 mg/ml collyre en solution. Le bimatoprost est transformé par différentes enzymes et voies métaboliques et aucun effet sur les enzymes hépatiques impliqués dans le métabolisme du médicament n'a été observé dans les études précliniques.

Dans les études cliniques, le bimatoprost 0,3 mg/ml collyre en solution a été utilisé simultanément avec plusieurs bêtabloquants à usage ophtalmique sans mise en évidence d'interactions.

L'utilisation concomitante de bimatoprost et d'agents antiglaucomeux autres que les bêtabloquants topiques n'a pas été évaluée durant le traitement adjuvant du glaucome.

L'effet de réduction de la pression intraoculaire exercé par les analogues des prostaglandines (p. ex. le bimatoprost) risque d'être moindre s'ils sont utilisés avec d'autres analogues des prostaglandines chez les patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire (voir rubrique 4.4).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation du bimatoprost chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques élevées (voir rubrique 5.3).

Le bimatoprost ne peut pas être administré pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

##### Allaitement

Chez l'être humain, on ne sait pas si le bimatoprost est excrété dans le lait maternel. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du bimatoprost dans le lait maternel. Il convient de décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par bimatoprost, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et les avantages du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du bimatoprost sur la fertilité humaine.

**4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le bimatoprost n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme avec tout traitement ophtalmique, si une vision trouble transitoire se produit après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire ou d'utiliser des machines.

**4.8 Effets indésirables**

Dans une étude clinique de Phase III menée sur 12 mois, environ 38 % des patients traités par bimatoprost 0,1 mg/ml collyre en solution ont eu des effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hyperhémie conjonctivale (généralement minimale à légère et de nature non inflammatoire) survenant chez 29 % des patients. Environ 4 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables lors de l'étude de 12 mois.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant les essais cliniques avec le bimatoprost 0,1 mg/ml collyre en solution ou après sa commercialisation. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère et aucun n'était grave.

Les effets indésirables très fréquents ( $\geq 1/10$ ); fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rares ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) sont classés dans le Tableau 1 conformément aux Classes de Systèmes d'Organes par ordre décroissant de gravité au sein de chaque groupe de fréquence.

**Tableau 1.**

<b>Classes de Systèmes d'Organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<i>Affections du système immunitaire</i>	fréquence indéterminée	réaction d'hypersensibilité, incluant des signes et des symptômes d'allergie oculaire et de dermatite allergique
<i>Affections du système nerveux</i>	peu fréquent	maux de tête
	fréquence indéterminée	vertiges
<i>Affections oculaires</i>	très fréquent	hyperhémie conjonctivale, Périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines
	fréquent	kératite ponctuée, irritation oculaire, prurit oculaire, croissance des cils, douleur oculaire, érythème de la paupière, prurit de la paupière
	peu fréquent	asthénopie, vision trouble, troubles conjonctivaux, œdème conjonctival, hyperpigmentation de l'iris, madarose, œdème de la paupière
	fréquence indéterminée	pigmentation palpébrale, œdème maculaire, sécheresse oculaire, écoulement oculaire, œdème de l'œil, sensation de corps étrangers dans les yeux, augmentation du larmoiement, gêne oculaire, photophobie
<i>Affections vasculaires</i>	fréquence indéterminée	hypertension

<b><i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i></b>	fréquence indéterminée	asthme, exacerbation de l'asthme, exacerbation de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO et dyspnée)
<b><i>Affections gastro-intestinales</i></b>	peu fréquent	nausées
<b><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i></b>	fréquent	hyperpigmentation cutanée, hypertrichose
	peu fréquent	sécheresse cutanée, formation de croûtes au bord de la paupière, prurit
	fréquence indéterminée	coloration de la peau (périoculaire)
<b><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i></b>	fréquent	Irritation au site d'instillation

#### Description des effets indésirables sélectionnés

##### *Périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines (PAP)*

Les analogues des prostaglandines, y compris le bimatoprost, peuvent entraîner des modifications lipodystrophiques périorbitaires qui peuvent provoquer un approfondissement du sillon palpébral, un ptosis, une énophtalmie, une rétraction de la paupière, une involution du dermatochalasis et une exposition sclérale inférieure. Ces modifications sont généralement modérées, peuvent se produire dès un mois après le début du traitement par bimatoprost et peuvent entraîner une altération du champ de vision même sans reconnaissance de la part du patient. La PAP est également associée à une hyperpigmentation ou décoloration de la peau périoculaire et à une hypertrichose. Il a été constaté que ces modifications sont partiellement ou totalement réversibles en cas d'arrêt du traitement ou de recours à un autre traitement.

##### *Hyperpigmentation de l'iris*

L'augmentation de la pigmentation de l'iris sera probablement permanente. La modification de la pigmentation est due à une augmentation de la teneur en mélanine dans les mélanocytes plutôt qu'à un nombre accru de mélanocytes. Les effets à long terme de l'augmentation de la pigmentation de l'iris ne sont pas connus. Les modifications de la couleur de l'iris observées avec l'administration ophtalmique de bimatoprost peuvent ne pas être visibles avant plusieurs mois ou plusieurs années. Habituellement, la pigmentation brune autour des pupilles s'étend de manière concentrique vers la périphérie de l'iris, et la totalité ou une partie de l'iris prend une couleur brunâtre. Le traitement paraît ne pas affecter les nævi et les éphélides de l'iris. L'incidence de l'hyperpigmentation de l'iris après 12 mois de traitement par un collyre contenant 0,1 mg/mL de bimatoprost était de 0,5 %. Avec le collyre contenant 0,3 mg/mL de bimatoprost, l'incidence qui était de 1,5 % à 12 mois (voir rubrique 4.8, Tableau 2), n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement.

Dans les études cliniques, plus de 1800 patients ont été traités par bimatoprost 0,3 mg/ml. En regroupant les données issues de la monothérapie et du traitement adjuvant par bimatoprost 0,3 mg/ml en phase III, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient:

- croissance des cils chez maximum 45 % des patients la première année, avec une incidence de nouveaux cas réduite à 7 % après 2 ans et à 2 % après 3 ans.
- hyperhémie conjonctivale (généralement minime à légère et considérée comme étant de nature non inflammatoire) chez maximum 44 % des patients la première année, avec une incidence de nouveaux cas réduite à 13 % après 2 ans et à 12 % après 3 ans.
- prurit oculaire chez maximum 14 % des patients la première année, avec une incidence de nouveaux cas réduite à 3 % après 2 ans et à 0 % après 3 ans. Moins de 9 % des patients ont arrêté le traitement la première année en raison d'un effet indésirable, avec une incidence d'arrêts supplémentaires de 3 % la deuxième et la troisième année.

D'autres effets indésirables rapportés avec le bimatoprost 0,3 mg/ml sont présentés au Tableau 2. Ce tableau comprend aussi les effets indésirables survenus avec les deux formulations mais avec des fréquences différentes. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère et aucun n'était grave: Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de

gravité.

**Tableau 2.**

<b>Classes de Systèmes d'Organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<i>Affections du système nerveux</i>	fréquent	maux de tête
	peu fréquent	étourdissements
<i>Affections oculaires</i>	très fréquent	prurit oculaire, croissance des cils
	fréquent	érosion de la cornée, brûlure oculaire, conjonctivite allergique, blépharite, baisse de l'acuité visuelle, asthénopie, œdème conjonctival, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, douleur oculaire, photophobie, larmoiement, écoulement oculaire, trouble visuel/vision trouble, augmentation de la pigmentation de l'iris, assombrissement des cils
	peu fréquent	hémorragie rétinienne, uvéite, œdème maculaire cystoïde, iritis, blépharospasme, rétraction de la paupière, érythème périorbitaire
<i>Affections vasculaires</i>	fréquent	hypertension
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	peu fréquent	hirsutisme
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	peu fréquent	asthénie
<i>Investigations</i>	fréquent	test anormal de la fonction hépatique

Effets indésirables rapportés avec des collyres contenant des phosphates:

Des cas de calcification de la cornée ont été rapportés très rarement lors de l'utilisation de collyres en solution contenant des phosphates chez certains patients ayant des cornées significativement endommagées.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

#### **Belgique**

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél.: (+352) 2478 5592  
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

#### 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté et un tel incident a peu de chance de se produire lors d'une instillation oculaire.

En cas de surdosage, le traitement sera un traitement symptomatique et de soutien. Si le bimatoprost est ingéré accidentellement, l'information suivante peut être utile: dans des études par voie orale de deux semaines menées chez des rats et des souris, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité. Cette dose exprimée en mg/m<sup>2</sup> est au moins 210 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de bimatoprost 0,1 mg/ml collyre en solution par un enfant de 10 kg.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Produits ophtalmiques, analogues des prostaglandines, code ATC: S01EE03.

##### Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action grâce auquel le bimatoprost réduit la pression intraoculaire chez l'homme consiste en l'augmentation de l'écoulement de l'humeur aqueuse par le trabeculum et l'amélioration de l'écoulement uvéoscléral. La réduction de la pression intraoculaire commence environ 4 heures après la première administration et l'effet maximal est atteint dans les 8 à 12 heures environ. L'effet se maintient pendant au moins 24 heures.

Le bimatoprost est un agent hypotenseur oculaire puissant. C'est un prostamide synthétique, structurellement apparenté à la prostaglandine F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) qui n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Le bimatoprost reproduit de façon sélective les effets de substances biosynthétiques récemment découvertes et appelées prostamides. Cependant, la structure des récepteurs aux prostamides n'a pas encore été identifiée.

Pendant une étude pivot de 12 mois menée avec le bimatoprost 0,1 mg/ml en collyre chez des adultes, les valeurs moyennes de la pression intraoculaire diurne, mesurées à chaque visite durant la période d'étude de 12 mois, n'ont pas varié de plus de 1,1 mmHg au cours de la journée et n'ont jamais dépassé 17,7 mmHg.

Le collyre de bimatoprost 0,1 mg/ml contient du chlorure de benzalkonium à une concentration de 200 ppm.

Il y a peu de données disponibles sur l'utilisation de bimatoprost chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert et un glaucome pseudo-exfoliatif et pigmentaire, et chez les patients présentant un glaucome à angle fermé chronique ayant subi une iridotomie manifeste.

Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle dans les études cliniques.

### Population pédiatrique

Jusqu'à ce jour, la sécurité et l'efficacité du bimatoprost chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas été établies.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclère humaine in vitro. Après administration par voie ophtalmique chez l'adulte, l'exposition systémique au bimatoprost est très faible et aucune accumulation n'est observée au fil du temps. Après administration par voie ophtalmique pendant deux semaines d'une goutte par jour de 0,3 mg/ml de bimatoprost dans les deux yeux, les concentrations sanguines maximales étaient obtenues dans les 10 minutes et baissaient en dessous de la limite inférieure de détection (0,025 ng/ml) dans 1h30. Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-24h}$  étaient comparables au 7<sup>ème</sup> jour et au 14<sup>ème</sup> jour et étaient d'environ 0,08 ng/ml et 0,09 ng•h/ml respectivement, indiquant qu'une concentration stable de bimatoprost était atteinte au cours de la première semaine de traitement.

### Distribution

Le bimatoprost est modérément distribué vers les tissus corporels et le volume de distribution systémique à l'état d'équilibre chez l'homme était de 0,67 l/kg. Au niveau sanguin chez l'homme, le bimatoprost est retrouvé principalement dans le plasma. La liaison du bimatoprost aux protéines plasmatiques est d'environ 88 %.

### Biotransformation

Après administration par voie ophtalmique, le bimatoprost est la forme circulante majeure dans le sang une fois atteint la circulation systémique. Le bimatoprost subit alors une métabolisation par voie oxydative, N-déséthylation et glucuronidation aboutissant à la formation de divers métabolites.

### Élimination

Le bimatoprost est principalement éliminé par excrétion rénale. Jusqu'à 67 % d'une dose administrée en intraveineuse à des volontaires adultes sains étaient excrétés dans les urines et 25 % de la dose étaient excrétés dans les fèces. La demi-vie d'élimination déterminée après administration intraveineuse était d'environ 45 minutes; la clairance sanguine totale était de 1,5 l/h/kg.

### Caractéristiques chez les patients âgés

Après administration de bimatoprost 0,3 mg/ml collyre en solution à raison de deux fois par jour, la valeur moyenne de l' $ASC_{0-24h}$  de 0,0634 ng•h/ml de bimatoprost observée chez le sujet âgé (à partir de 65 ans) était nettement supérieure à celle de 0,0218 ng•h/ml observée chez l'adulte jeune sain. Toutefois, cette découverte n'est pas cliniquement importante en raison de la très faible exposition systémique aussi bien dans le groupe des personnes âgées que dans le groupe des jeunes. Au fil du temps, il n'y avait pas d'accumulation de bimatoprost dans le sang et le profil de sécurité était similaire chez les patients âgés et les patients jeunes.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Chez le singe, l'administration quotidienne par voie ophtalmique de bimatoprost à des concentrations  $\geq$  0,3 mg/ml pendant 1 an a entraîné une augmentation de la pigmentation de l'iris et des effets périoculaires réversibles, dose-dépendants, caractérisés par une prééminence des cils de sac supérieurs et/ou inférieurs et un élargissement de la fente palpébrale. L'augmentation de la pigmentation semble être causée par une stimulation accrue de la production de mélanine dans les mélanocytes et non par une augmentation du nombre de mélanocytes. Aucune modification fonctionnelle ou microscopique liée aux effets périoculaires n'a été observée et le mécanisme à l'origine des effets périoculaires est inconnu.

Le bimatoprost ne s'est pas révélé mutagène ou cancérigène dans une série d'études in vitro et in vivo.

Le bimatoprost n'a pas diminué la fertilité chez le rat à des doses allant jusqu'à 0,6 mg/kg/jour (au moins 103 fois supérieures à l'exposition humaine visée). Dans des études portant sur le développement de l'embryon et du fœtus, des avortements, mais non des effets sur le développement ont été observés chez des souris et des rates, à des doses au moins 860 ou 1700 fois supérieures aux doses administrées chez l'homme. Ces doses ont résulté dans des expositions systémiques d'au moins 33 fois ou 97 fois respectivement supérieures à l'exposition humaine visée. Dans des études péri-/postnatales chez les rats, la toxicité maternelle a entraîné une diminution du temps de gestation, une mort fœtale et une diminution du poids chez les petits à une dose  $\geq 0,3$  mg/kg/jour (au moins 41 fois supérieure à l'exposition humaine visée). Les fonctions neurocomportementales des petits n'ont pas été affectées.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de benzalkonium  
Acide citrique monohydraté  
Phosphate disodique heptahydraté  
Chlorure de sodium  
Hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Eau purifiée

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois  
4 semaines après la première ouverture.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons blancs en PEBD avec compte-gouttes blanc en PEBD et fermés par un bouchon à vis bleu-vert avec fermeture de sécurité en PEHD.

Chaque flacon a un volume de remplissage de 2,5 ml ou 3 ml.

Les présentations suivantes sont disponibles:

- boîtes contenant 1 ou 3 flacons de 2,5 ml de solution.
- boîtes contenant 1 ou 3 flacons de 3 ml de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE472613

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 03/04/2015.

Date de dernier renouvellement: 02/10/2020.

**10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 08/2022.

Date de mise à jour du texte: 01/2022.