

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrVistitan^{MC}

Solution ophtalmique de bimatoprost

0,03 % p/v

Traitement de l'hypertension oculaire

Analogue de la prostamide

Sandoz Canada Inc.
145, Jules-Léger
Boucherville, Québec, Canada
J4B 7K8

Date de révision :
21 décembre, 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 188364

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	14
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	18
TOXICOLOGIE.....	24
RÉFÉRENCES.....	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	29

PrVistitan^{MC}

Solution ophtalmique de bimatoprost

0,03 % p/v

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Solution ophtalmique / bimatoprost à 0,03 % p/v	Chlorure de benzalkonium à 0,005 % p/v comme agent de conservation, chlorure de sodium, phosphate de sodium bibasique anhydre, monohydrate d'acide citrique, et eau purifiée. Afin d'ajuster le pH, de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Vistitan (solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v) est indiqué pour :

- réduire la pression intraoculaire élevée 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 qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients

de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement de la monographie de produit.

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

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

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

Des poils peuvent pousser sur les régions où la solution ophtalmique de bimatoprost 0,03% entre en contact avec la surface de la peau à plusieurs reprises. Il est donc important d'appliquer

Vistitan comme indiqué et de l'empêcher de couler sur les joues ou sur toute autre surface de la peau.

On a signalé des cas de kératite bactérienne associée à l'utilisation de 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 PARTIE III : Renseignements pour le consommateur.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir la section intitulée Toxicologie.

Hépatique/biliaire/pancréatique

La solution ophtalmique de bimatoprost 0,03 % p/v 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

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

Des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire de type cystoïde, ont été signalés pendant le traitement à la solution ophtalmique de bimatoprost 0,03 % p/v pour la pression intraoculaire élevée.

Vistitan doit être administré avec prudence chez les patients aphaques ou pseudophaques présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin et chez des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire (p. ex., chirurgie intraoculaire, occlusion veineuse rétinienne, maladies oculaires inflammatoires et rétinopathie diabétique).

La solution ophtalmique de bimatoprost 0,03 % p/v n'a pas été suffisamment évaluée chez les patients avec des conditions oculaires inflammatoires, néovasculaire, inflammatoire, glaucome à angle fermé ou glaucome congénital.

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.

On note, dans des études portant sur la solution ophtalmique bimatoprost 0,03 % p/v effectuées auprès de patients souffrant de glaucome ou d'hypertension oculaire, une exposition fréquente de l'œil à plus d'une dose quotidienne de bimatoprost peut réduire l'effet de diminution de la PIO. Les patients qui utilisent Vistitan avec d'autres analogues de prostaglandine doivent être surveillés afin de pouvoir noter les changements de la PIO.

Les principales études 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 à la solution ophtalmique de bimatoprost 0,03 % p/v, 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.

Vistitan (solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v) contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation, qui peut être absorbé et causer une décoloration des lentilles cornéennes souples. Les patients qui portent des lentilles souples (hydrophiles) doivent apprendre à retirer les lentilles avant l'administration des gouttes de Vistitan et à attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

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

Rénal

La solution ophtalmique de bimatoprost 0,03 % p/v n'a pas été étudiée 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).

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 à l'exposition humaine selon l'ASC des concentrations sanguines, respectivement, 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 rejets 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). 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 la solution de bimatoprost 0,03 % p/v chez la femme enceinte. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse de l'humain au médicament, Vistitan 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 études 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 Vistitan à une femme qui allaite.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables à un médicament

Dans le cadre d'études cliniques multicentriques, à double insu et contrôlées par un traitement actif d'une durée de 12 mois, la plupart des effets indésirables signalés étaient de nature oculaire, de faible à moyenne intensité et peu graves. L'effet indésirable lié au traitement le plus souvent rapporté était l'hyperémie conjonctivale (45 % des patients traités par le bimatoprost une fois par jour). L'augmentation de la pigmentation de l'iris a été observée chez 1,5 % des patients dans le groupe traité une fois par jour.

Effets indésirables à un 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données présentées ci-dessous proviennent de deux études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et en groupes parallèles d'une durée de 12 mois menées auprès de 1 198 patients atteints de glaucome ou d'hypertension intraoculaire. La solution de bimatoprost à 0,03 % p/v administrée une ou deux fois par jour a été comparée à une solution de timolol à 0,5 % administrée deux fois par jour dans un rapport de 2:2:1. Les effets indésirables, codés à l'aide du dictionnaire COSTART disponible au moment de l'étude qui ont été signalés dans ces études sont présentés ci-dessous dans le tableau 1 à l'aide du « System Organ Class » (appareil, système ou organe) de MedDRA.

Tableau 1 – Pourcentage de patients participant à des études de phase 3 de 12 mois qui ont présenté des effets indésirables liés au traitement et dont l'incidence était ≥ 1 %.

	Bimatoprost à 0,03 % 1 f.p.j. n = 474 (%)	Bimatoprost à 0,03 % 2 f.p.j. n = 483 (%)	Timolol à 0,05 % 2 f.p.j. n = 241 (%)
Troubles oculaires			
Hyperémie conjonctivale	212 (44.7%)	271 (56.1%)	32 (13.3%)
Croissance des cils	202 (42.6%)	259 (53.6%)	12 (5.0%)
Prurit oculaire	69 (14.6%)	85 (17.6%)	8 (3.3%)
Sécheresse oculaire	38 (8.0%)	56 (11.6%)	5 (2.1%)
Sensation de brûlure dans l'œil	33 (7.0%)	32 (6.6%)	25 (10.4%)
Pigmentation blépharique	26 (5.5%)	55 (11.4%)	1 (0.4%)
Sensation de corps étranger	26 (5.5%)	48 (9.9%)	5 (2.1%)
Douleur oculaire	24 (5.1%)	45 (9.3%)	8 (3.3%)
Trouble de la vision	24 (5,1%)	37 (7,7%)	11 (4,6%)
Érythème de la paupière	18 (3,8%)	19 (3,0%)	2 (0,8%)
Coloration des cils	15 (3,2%)	25 (5,2 %)	1 (0,4%)
Écoulement oculaire	13 (2,7%)	20 (4,1%)	2 (0,8%)
Irritation oculaire	13 (2,7%)	17 (3,5%)	3 (1,2%)
Blépharite	12 (2,5%)	14 (2,9%)	4 (1,7%)
Kératite ponctuée superficielle	12 (2,5%)	11 (2,3%)	6 (2,5%)
Photophobie	8 (1,7%)	33 (6,8%)	1 (0,4%)
Conjonctivite allergique	7 (1,5%)	7 (1,4%)	0 (0,0%)
Épiphora	7 (1,5%)	13 (2,7%)	6 (2,5%)
Augmentation de la pigmentation de l'iris	7 (1,5%)	9 (1,9%)	0 (0,0%)
Perte d'acuité visuelle	7 (1,5%)	7 (1,4%)	2 (0,8%)
Asthénopie	6 (1,3%)	15 (3,1%)	1 (0,4%)
Cataracte sans autre indication	6 (1,3%)	6 (1,2%)	7 (2,9%)
Œdème conjonctival	6 (1,3%)	9 (1,9%)	3 (1,2%)
Érosion de la cornée	4 (0,8%)	5 (1,0%)	3 (1,2%)
Sensation de piquûre dans l'œil	4 (0,8%)	10 (2,1%)	4 (1,7%)
Prurit de la paupière	1 (0,2%)	20 (4,1%)	1 (0,4%)
Organisme en entier			
Asthénie	6 (1,3%)	7 (1,4%)	2 (0,8%)
Infections et infestations			
Infection	6 (1,3 %)	3 (0,6 %)	1 (0,4 %)
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	4 (0,8 %)	3 (0,6 %)	1 (1,2 %)
Céphalées	16 (3,4%)	15 (3,1%)	9 (3,7%)
Troubles psychiatriques			
Dépression	0 (0,0%)	5 (1,0%)	1 (0,4%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Rhinite	2 (0,4%)	9 (1,9%)	0 (0,0%)
Troubles de la peau et de l'hypoderme			
Hirsutisme	5 (1,1%)	7 (1,4%)	0 (0,0%)
Appareil cardiovasculaire			
Hypertension	8 (1,7%)	9 (1,9%)	2 (0,8%)

Les effets indésirables liés au traitement, en particulier l'hyperémie conjonctivale (3,4 %), ont entraîné l'arrêt du traitement chez 5,7 % des patients. Seulement 1,1 % des patients traités à la solution ophtalmique de bimatoprost 0,03% p/v une fois par jour ont dû abandonner le traitement en raison d'un manque d'efficacité.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

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

Appareil cardiovasculaire : douleurs à la poitrine, palpitations

Appareil digestif : sécheresse buccale, dyspepsie

Troubles généraux et conditions du site d'administration : tests anormaux de la fonction hépatique

Système immunitaire : pruritus

Métabolisme et trouble de la nutrition : œdème périphérique, hypercholestérolémie

Troubles du tissu conjonctif et musculosquelettiques : arthrite

Système nerveux : somnolence, nervosité

Troubles psychiatriques : anxiété, insomnie

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

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

Appareil génito-urinaire : cystite, urines anormales

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

Les effets indésirables qui suivent ont été identifiés pendant l'utilisation après commercialisation de la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v. %. 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 : œdème de la paupière, œdème maculaire, enfoncement du globe oculaire (enophtalmie), érythème (périorbitaire)

Troubles gastro-intestinaux : nausées

Troubles du système nerveux : étourdissements, céphalées

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

Troubles de la peau et de l'hypoderme : poussée de cheveux anormale

Troubles cardiaques : hypertension

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction médicament-médicament n'est prévue chez l'humain puisque les concentrations systémiques du médicament bimatoprost sont très faibles (moins de 0,2 ng/mL) à la suite d'une administration oculaire répétée et de l'implication de plusieurs voies pour le métabolisme et l'excrétion.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoires n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée est d'une goutte dans l'œil ou dans les yeux atteints, une fois par jour en soirée. La posologie Vistitan (solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v) 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 PIO et augmenter la fréquence et la gravité des effets indésirables (consulter la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie).

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.

Vistitan 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 Vistitan et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. (consulter la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie).

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'aucunes données sur le surdosage chez l'humain. En cas de surdosage par Vistitan (solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 %), le traitement vise à soulager les symptômes.

Au cours d'études menées chez la souris et le rat, des doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont pas entraîné de toxicité. Cette dose, exprimée en mg/m², est au moins 70 fois supérieure à la quantité de bimatoprost à laquelle serait exposé un enfant de 10 kg s'il devait ingérer de manière accidentelle un flacon de la solution ophtalmique de bimatoprost 0,03 % p/v de 7,5 mL.

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 ainsi qu'aucune activité utérotonique ou mitogénique. Les études montrent que le médicament diminue la PIO en augmentant l'écoulement dans le réseau trabéculaire et uvéoscléral, sans effet significatif sur l'écoulement de l'humeur aqueuse. Les études pharmacodynamiques menées chez l'humain ont montré une diminution importante de 30 à 35 % de la résistance à l'écoulement comparativement aux yeux traités par l'excipient sur la base des données tonographiques et des valeurs calculées de la résistance apparente à l'écoulement. L'effet hypotensif intraoculaire ne fait pas intervenir de mécanisme lié à la cyclo-oxygénase (COX).

Pharmacodynamique

L'effet de la solution ophtalmique de bimatoprost 0,03% p/v dans les 12 premières heures suivant l'administration du médicament a été évaluée au cours de deux études. Lorsqu'il était administré le matin, le bimatoprost commençait à faire effet dans les 4 heures suivant l'instillation et cet effet était suivi par une diminution continue de la PIO 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 de HG et de 16,9 mm de 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 % p/v une fois par jour dans les deux yeux de 15 volontaires en bonne santé, le taux sanguin de bimatoprost a atteint son maximum 10 minutes après la prise, puis était sous le seuil de détection (0,025 ng/mL) chez la plupart des participants 1,5 heure après l'administration du médicament.

L'exposition générale après une application oculaire répétée est faible. L'état d'équilibre a été atteint après l'administration d'une goutte de solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % 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 intraoculaire, 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 une ou deux fois par jour. La posologie unique quotidienne correspondait à une exposition totale de 6,13 mg (une goutte de 28 mcL dans chaque œil une fois par jour pendant 12 mois) ou 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 humaine, 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 glucuronidation pour former divers métabolites. Les études effectuées sur des microsomes hépatiques humains et sur des isoenzymes P450 recombinants humains ont permis de déterminer que l'isoenzyme CYP 3A4 est l'une des enzymes responsables du métabolisme du bimatoprost chez l'humain. Toutefois, puisque de multiples enzymes et de nombreuses voies métaboliques participent à la biotransformation du bimatoprost, aucune interaction médicament-médicament significative n'est prévue.

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

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

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Les personnes âgées (> 65 ans) présentaient des concentrations générales plus élevées, mais cette observation n'a pas été considérée comme pertinente sur le plan clinique puisque le profil d'efficacité et d'innocuité du bimatoprost était comparable chez les personnes jeunes ou âgées qui prenaient part aux études cliniques.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Vistitan (solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v) doit être conservée dans le flacon d'origine entre 2° et 25 °C. Jeter la portion inutilisée à la fin du traitement ou 30 jours après l'ouverture de la bouteille.

Garder hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Vistitan (solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v) est présentée sous les différentes grandeurs qui suivent :

3 mL : solution de 3 mL dans une bouteille ophtalmique distributrice de 4 mL stérile blanche opaque avec un bouchon de couleur turquoise.

Ou

5 mL : solution de 5 mL dans une bouteille ophtalmique distributrice de 8 mL stérile blanche opaque avec un bouchon de couleur turquoise.

Vistitan 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.

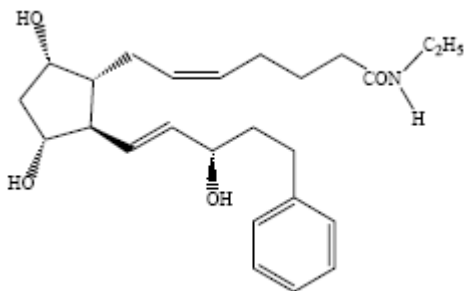
Chaque mL de Vistitan contient 0,3 mg de bimatoprost ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de benzalkonium à 0,05 mg comme agent de conservation, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique anhydre, acide citrique monohydrate et eau purifiée. De l'hydroxyde de sodium et de 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 :	C ₂₅ H ₃₇ NO ₄
Masse moléculaire :	415,58 g/mol
Formule développée :	



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

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques et organisation de l'étude

Tableau 2 – Résumé des données démographiques recueillies auprès des patients participant aux études cliniques pour des indications précises

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

Deux études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et en groupes parallèles d'une durée de 12 mois ont été menées auprès de 1 198 patients atteints de glaucome ou d'hypertension intraoculaire. La solution de bimatoprost à 0,03 % p/v administrée une ou deux fois par jour a été comparée à une solution de timolol à 0,5 % administrée deux fois par jour dans un rapport de 2:2:1. La dose recommandée est d'une goutte dans l'œil ou dans les yeux atteints, une fois par jour en soirée. La posologie de la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v 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. La PIO moyenne de ces patients au début de l'étude était de 26 mm de Hg (entre 22 à 34 mm de Hg). Le timolol administré deux fois par jour était le témoin actif. Pendant les 12 mois de traitement, les diminutions moyennes variaient de 7,92 à 8,75 mm de Hg pour le bimatoprost administré une fois par jour comparativement à 6,03 à 6,48 mm de Hg pour le timolol administré 2 fois par jour. L'administration unique quotidienne en soirée a permis de maintenir la diminution de la PIO pendant toute la durée de l'intervalle de 24 heures. L'évolution moyenne de la PIO depuis le début de l'étude était statistiquement plus importante avec le bimatoprost qu'avec le timolol à toutes les périodes évaluées pendant les 12 mois de l'étude (voir le tableau 3).

Résultats de l'étude

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

		PIO moyenne		Évolution moyenne de la PIO depuis le début de l'étude	
	Moment de l'évaluation	Bimatoprost 1 fois par jour (n = 474)	Timolol (n = 241)	Bimatoprost 1 fois par jour (n = 474)	Timolol (n = 241)
8 h*	Début de l'étude	25,95	25,81	---	---
	3 ^e mois	17,20 ^a	19,32	-8,75 ^b	-6,48
	6 ^e mois	17,67 ^a	19,34	-8,28 ^b	-6,48
	12 ^e mois	18,03	19,78	-7,92 ^b	-6,03
10 h	Début de l'étude	24,67	24,06	---	---
	3 ^e mois	16,38 ^a	18,24	-8,29 ^b	-5,82
	6 ^e mois	16,59	18,47	-8,09 ^b	-5,57
	12 ^e mois	17,03 ^a	18,77	-7,64 ^b	-5,29
16 h	Début de l'étude	23,80	23,23	---	---
	3 ^e mois	16,72 ^a	18,48	-7,08 ^b	-4,7
	6 ^e mois	16,81 ^a	18,68	-7,01 ^b	-4,53
	12 ^e mois	17,41 ^a	19,24	-6,39 ^b	-3,96
20 h ^c	Début de l'étude	22,08	22,42	---	---
	3 ^e mois	16,42 ^a	18,23	-5,66 ^b	-4,18
	6 ^e mois	16,61 ^a	19,16	-5,47 ^b	-3,25
	12 ^e mois	16,99 ^a	19,72	-5,08 ^b	-2,69

* 8 h est l'heure de l'évaluation 12 heures après l'administration.

Remarque : Le médicament a été administré après les examens de 8 h et de 20 h.

^a bimatoprost supérieur au timolol ($p \leq 0,001$).

^b bimatoprost supérieur au timolol sur la base de l'évolution moyenne par rapport aux valeurs de base (test de Dunnett $p \leq 0,050$).

^c mesures à 20 h effectuées seulement sur des sites choisis (N=189).

Pendant les 12 mois de l'étude, le bimatoprost a, comme prévu, diminué la PIO à 22 mm de Hg ou moins chez plus de 90 % des patients et à 17 mm de Hg ou moins chez environ 50 % des patients (voir le tableau 4).

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

Moment de l'évaluation	PIO (mm de Hg)	Bimatoprost 1 f.p.j. (n = 474)	Timolol (n= 241)
2^e semaine	≤ 13	8,5 % (40)	5,8 % (14)
	> 13 à ≤ 17	41,5 % (194)	22,8 % (55)
	> 17 à ≤ 22	43,4 % (203)	47,3 % (114)
	> 22	6,6 % (31)	24,1 % (58)
6^e semaine	≤ 13	9,8 % (46)	2,9 % (7)
	> 13 à ≤ 17	40,1 % (189)	27,4 % (66)
	> 17 à ≤ 22	42,0 % (198)	49,0 % (118)
	> 22	8,1 % (38)	20,7% (50)
3^e mois	≤ 13	9,9 % (47)	4,6 % (11)
	> 13 à ≤ 17	46,6 % (221)	27,4 % (66)
	> 17 à ≤ 22	36,5 % (173)	49,0 % (118)
	> 22	7,0 % (33)	19,1 % (46)
6^e mois	≤ 13	7,6 % (36)	3,3 % (8)
	> 13 à ≤ 17	41,6 % (197)	24,1 % (58)
	> 17 à ≤ 22	42,0 % (199)	56,4 % (136)
	> 22	8,9 % (42)	16,2 % (39)
12^e mois	≤ 13	6,3 % (30)	2,5 % (6)
	> 13 à ≤ 17	39,5 % (187)	22,4 % (54)
	> 17 à ≤ 22	44,5 % (211)	55,2 % (133)
	> 22	9,7 % (46)	19,9 % (48)

Pendant les 12 mois de l'étude, seulement 1,1 % des patients ont dû abandonner en raison du manque d'efficacité du médicament.

Des études de prolongation des deux études de l'efficacité de 12 mois (études 008 et 009) ont été menées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de la solution ophtalmique de bimatoprost 0,03 % p/v comparativement à la solution ophtalmique de timolol à 0,5 % pendant 4 ans de traitement. Le nombre de patients admis et terminant chaque année de la prolongation est résumé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 – Nombre de patients admis dans l'étude de prolongation et terminant chaque période

	Prolongation de longue durée Mois 12 à 24 ¹	Prolongation de longue durée Mois 24 à 36 ²	Prolongation de longue durée Mois 36 à 48 ²
Nombre de patients admis	379	183	152
	Prolongation de longue durée Mois 12 à 24 ¹	Prolongation de longue durée Mois 24 à 36 ²	Prolongation de longue durée Mois 36 à 48 ²
Nombre de patients qui ont terminé la période	284	162	141

¹ Les patients ont reçu la solution ophtalmique de bimatoprost 1 fois par jour, la solution ophtalmique de bimatoprost 2 fois par jour ou du timolol 2 fois par jour.

² Les patients ont reçu la solution ophtalmique de bimatoprost 1 fois par jour ou du timolol 2 fois par jour.

L'augmentation de la pigmentation de l'iris a été signalée chez 1,7 % des patients (16/957) recevant n'importe quelle dose de bimatoprost (c.-à-d., une ou deux fois par jour) et elle s'est produite pendant la première année de traitement. On n'a noté aucun nouveau signalement et 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 au bimatoprost en raison de l'augmentation de la pigmentation de l'iris. La diminution de la PIO a été maintenue pendant les quatre ans et la diminution moyenne de la PIO par rapport à la valeur au début de l'étude était systématiquement supérieure avec le bimatoprost qu'avec le timolol à chaque moment de l'évaluation ($p < 0,01$).

Parmi les patients qui ont terminé l'étude de prolongation de 4 ans, 27 patients ont été admis dans une étude de suivi ouverte pour une année supplémentaire de traitement à la solution ophtalmique de bimatoprost 0,03 % p/v ; parmi ceux-ci, 20 des 27 patients avaient été traités préalablement par le bimatoprost pendant 4 ans. Un patient a présenté une augmentation de la pigmentation de l'iris pendant la première année de traitement par le bimatoprost, 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 intraoculaire normale ou une hypertension intraoculaire provoquée par le laser ont montré que le bimatoprost peut diminuer la pression intraoculaire. Des études de cinq jours chez

les singes ayant une pression intraoculaire normale et des études d'une journée chez les singes ayant une hypertension intraoculaire ont montré que l'administration d'une dose de bimatoprost à 0,001 % pouvait diminuer de manière significative la pression intraoculaire. Des études de cinq jours effectuées chez des chiens Beagle ayant une pression intraoculaire normale ont confirmé le pouvoir hypotensif du bimatoprost à une concentration variant de 0,001 % à 0,1 % 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 lors des études chez le chien Beagle, où des concentrations variant de 0,001 % à 0,1 % ont produit un myosis.

Métabolisme et pharmacocinétique

Pharmacocinétique ophtalmologique : Après l'instillation d'une goutte de ³H-bimatoprost dans les yeux des 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.

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.

Devenir 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 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 ophtalmologique, 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 glucoronidation, hydroxylation, déamidation et N-déséthylation, et les métabolites sous forme glycuconjuguée représentaient la majorité des produits dérivés du médicament trouvés dans le sang, l'urine et les selles chez les deux espèces. Chez les rates gravides, au moins 22 métabolites ont été décelés dans les tissus maternels après l'administration d'une dose unique de 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 ou l'humain. Après avoir administré du bimatoprost par voie intraveineuse tous les jours pendant un mois chez le rat et le singe, 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 utilisant 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 par voie intraveineuse de ³H-bimatoprost chez 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 par voie intraveineuse de ³H-bimatoprost chez des singes, les mâles et les femelles ont éliminé 58 % et 64 % de la dose dans l'urine et 24 % et

31 % dans les selles, respectivement. La récupération totale moyenne de la radioactivité était supérieure à 90 % pour les deux sexes.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamique

Études de détermination de la posologie pour le traitement de l'élévation de la PIO : Quatre études de phase 2 sur l'évaluation de la dose ont été menées auprès de patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Une étude dose-effet menée auprès de 60 patients recevant deux doses de médicament par jour pendant 5 ± 2 jours a montré une diminution significative de la PIO par rapport aux valeurs du début de l'étude avec le traitement par le bimatoprost à des concentrations de 0,01 % et de 0,03 %, ainsi qu'avec le traitement par le timolol à 0,5 % comparativement au témoin (l'excipient). Parmi les concentrations de bimatoprost évaluées, celle de 0,03 % présentait le meilleur rapport innocuité-efficacité et les résultats obtenus 24 heures après l'administration du médicament révèlent une bonne efficacité avec la posologie unique quotidienne.

Les effets du bimatoprost aux concentrations de 0,003 %, 0,01 % et 0,03 % (sans agent de conservation) et de la posologie biquotidienne et unique quotidienne (en soirée) ont été comparés aux effets du timolol à 0,5 % et de l'excipient chez 100 patients traités pendant un mois. Bien que les concentrations de 0,01 % et de 0,03 % aient des profils d'innocuité comparables, la concentration de 0,03 % avait une bien meilleure efficacité. On n'a noté aucune différence significative sur le plan de l'efficacité entre la posologie biquotidienne et unique quotidienne.

Une étude menée auprès de 106 patients a évalué l'administration une fois par jour, en soirée, pendant 28 jours de bimatoprost à 0,03 % (avec et sans agent de conservation), de AGN 192151 à 0,06 % (un congénère du bimatoprost), de latanoprost à 0,005 % et de l'excipient. Bien que la taille de l'échantillon soit petite, le bimatoprost et le latanoprost ont semblé avoir des profils d'innocuité comparables. Les profils étaient également similaires entre les préparations de bimatoprost à 0,03 % avec et sans agent de conservation. Les diminutions moyennes de la PIO sont présentées au tableau 6.

Tableau 6 – Diminution moyenne de la pression intraoculaire (mm de Hg) à partir du début de l'étude jusqu'au 29^e jour

Bimatoprost à 0,03 % sans agent de conservation n = 21	Bimatoprost à 0,03 % avec agent de conservation n = 21	Latanoprost n = 22	Excipient sans agent de conservation n = 21
8,9 ± 0,7	8,0 ± 0,9	7,6 ± 0,5	1,7 ± 1,2

Une étude menée auprès de 32 patients a évalué l'administration de bimatoprost à 0,03 % une fois par jour, le matin, pendant 28 jours comparativement à l'excipient. L'effet hypotensif intraoculaire du bimatoprost à 0,03 % administré une fois par jour le matin était comparable à

celui observé lors de l'administration en soirée.

Au cours des études dose-effet de phase 2, le bimatoprost à 0,03 % a produit une meilleure diminution de la PIO que les concentrations de 0,003 %, 0,01 % ou 0,1 %, avec le même nombre d'effets indésirables liés au traitement que la concentration de 0,01 %. Par conséquent la concentration de 0,03 % a été choisie pour les études de phase 3. Cette concentration, administrée une fois par jour, a produit une diminution significative de la PIO.

L'effet du bimatoprost à 0,03 % dans les 12 premières heures suivant son administration a été évalué dans 2 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. L'effet de la solution de bimatoprost à 0,03 % a été évalué entre 12 et 24 heures après l'administration. Au début la PIO moyenne dans le groupe recevant le bimatoprost était d'environ 26 mm d'Hg. La PIO moyenne 12 heures après l'administration était de 17,7 mm de Hg, et 24 heures après, de 16,9 mm de Hg.

Sur la base de ces résultats, on a opté, pour les études de phase 3, pour l'administration univoquotidienne le soir 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

Absorption et exposition générale au médicament : Le bimatoprost pénètre bien par 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, soit de 0,0721 et de 0,0822 ng/mL, respectivement. Les valeurs moyennes de l' ASC_{0-24h} étaient elles aussi comparables les 7^e et 14^e jours, soit de 0,0742 et de 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 intraoculaire admis dans deux études de phase 3 portant sur l'innocuité et l'efficacité du médicament (administration univoquotidienne n = 88 ou bivoquotidienne n = 89). Les échantillons ont été prélevés environ 5 minutes après la dose du soir pendant 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 3, 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 3.

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) ou chez les patients âgés (65 à 80 ans, moyenne = 71,0). Le bimatoprost apparaissait rapidement dans le sang dans les deux groupes d'âge et sa concentration diminuait sous la quantité minimale détectable 1,5 heure après l'administration chez la plupart des patients. L'exposition générale était plus élevée dans le groupe des patients âgés que dans le groupe des patients jeunes, aussi bien après l'administration d'une dose unique qu'après l'administration des 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 mcg/mL. L'ampleur de la liaison à la mélanine n'était pas dépendante de la concentration et la liaison était réversible.

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

Élimination : Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose de bimatoprost radiomarqué (3,12 cmg/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 heures (environ 45 minutes). Les concentrations sanguines de 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-dix-sept pour cent de la dose de bimatoprost administrée étaient excrétés par l'urine avec seulement une petite partie éliminée sous forme inchangée. Vingt-cinq pour cent de la dose se retrouvaient dans les selles; sur cette quantité, de 15 à 40 % du médicament étaient 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.

Toxicité à long terme

Aucun effet général ou oculaire lié au traitement n'a été observé chez les lapins hollandais ceinturés lorsque la 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 le 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 lorsque la 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 obtenue chez l'humain au cours d'un traitement par le bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines. (Chez l'humain, la dose est calculée comme 21 mcg dans une goutte de 35 mL administrée une fois par jour dans les deux yeux – la dose n'est pas basée sur la goutte de 28 mL utilisée dans les études de phase III.)

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 atteint une exposition générale qui était au moins 149 fois supérieure à celle observée chez les humains traités par le schéma posologique recommandé. 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 qui dépasse de beaucoup l'exposition prévue chez l'humain (460 fois supérieure).

On a observé une augmentation des taux de sérum glutamo-oxalacétique transaminase et de sérum glutamopyruvique transaminase (de 2 à 5 fois chez les mâles) chez des rats qui ont reçu des doses de 8 et de 16 mg/kg/jour par voie orale pendant 13 semaines. Ces modifications étaient réversibles après 4 semaines sans traitement et on n'a observé aucun changement microscopique. De plus, on a noté une augmentation du poids des ovaires et une augmentation du nombre de

corps jaunes vacuolés et proéminents à ces doses et à la dose de 4 mg/kg/jour. Les modifications ovariennes étaient elles aussi réversibles après 4 semaines. Les effets sur les ovaires pourraient être liés à un effet pharmacologique de cette classe de médicaments chez les rats puisque ces modifications n'ont pas été observées chez les autres espèces étudiées. La dose de 4 mg/kg/jour a entraîné une exposition générale au médicament au moins 1 538 fois supérieure à celle obtenue chez l'humain au cours d'un traitement par le bimatoprost à 0,03 % 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 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 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 obtenue avec la dose recommandée chez l'humain. 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 l'humain à la dose de bimatoprost correspondant au schéma posologique recommandé.

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

Mutagenicité

Le bimatoprost ne s'est pas révélé mutagène ou 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 mutagenicité sur des souches de Salmonella et d'Escherichia coli : Le bimatoprost a été analysé dans le test de réversion de mutation 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 mutagenicité à des concentrations pouvant atteindre 5 000 mcg par plaque.

Analyse des mutations du lymphome de la souris : Le bimatoprost a été testé par la version à faible volume du test du lymphome de souris L5178Y/TK+/- en présence et en l'absence d'activation métabolique par un extrait S9 de foie de rat exposé à l'Aroclor et il s'est révélé non

mutagène à des concentrations pouvant atteindre 900 mcg/mL avec ou sans S9.

Test des micronoyaux *in vivo* chez la souris

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

Cancérogénicité

Le bimatoprost ne s'est pas révélé carcinogène lorsqu'il a été administré par voie orale (gavage) une fois par jour aux doses de 0,3, 1,0 et 2,0 mg/kg/jour à des souris et aux doses de 0,1, 0,3 et 1,0 mg/kg/jour à des rats (environ 192 ou 291 fois l'exposition humaine selon l'ASC des concentrations sanguines) pendant 104 semaines.

Reproduction et tératologie

Altération de la fertilité : On n'a noté aucune altération de la fertilité 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 le bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour, pendant 2 semaines.

Effets tératogènes et gestation : L'administration de bimatoprost par voie orale à des doses pouvant atteindre 0,3 ou 0,6 mg/kg/jour à des rates gravides du 6^e au 17^e jour de gestation a entraîné des avortements, mais aucun effet sur le développement fœtal. 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/jour, chez la souris et le rat a produit une exposition générale (ASC) qui était au moins 33 et 97 fois supérieure, respectivement, à celle obtenue avec la dose recommandée chez l'humain.

Périnatal et postnatal : L'administration à des rates F0 de doses de 0,3 mg/kg/jour (une exposition générale estimée à 41 fois la dose clinique recommandée) 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 ou antigénique, 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 and 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.
6. Allergan Inc. Monographie de produit, LUMIGAN[®]. Numéro de contrôle : 178633, 14 Novembre 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **Vistitan**^{MC}

Solution ophtalmique de bimatoprost
0,03 % p/v

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Vistitan et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Vistitan. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

La solution ophtalmique Vistitan est utilisée pour diminuer la pression dans l'œil (pression intraoculaire) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Si la pression n'est pas diminuée, elle pourrait affecter votre vue.

Les effets de ce médicament :

Vistitan 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. Vistitan agit en augmentant l'écoulement du liquide éliminé, ce qui permet de diminuer la pression à l'intérieur de l'œil.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vistitan ne doit pas être utilisé si vous êtes allergique au bimatoprost, à l'un des ingrédients non médicinaux ou à l'un des composants du contenant (voir Les ingrédients non médicinaux sont :).

L'ingrédient médicinal est :

Bimatoprost

Les ingrédients non médicinaux sont :

Chlorure de benzalkonium 0,005 % p/v comme agent de conservation, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique anhydre, acide citrique monohydrate et eau purifiée. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

Les formes posologiques sont :

Solution ophtalmique à 0,03 % p/v.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Vistitan si :

- vous prenez, ou avez pris récemment d'autres médicaments, même sans ordonnance;
- vous êtes enceinte ou prévoyez tomber enceinte, ou vous allaitez. Dans ce cas, vous devriez discuter avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament;
- vous prenez déjà une préparation antiglaucomeuse puisque Vistitan ne peut réduire la haute pression oculaire s'il est utilisé avec une autre préparation antiglaucomeuse;
- vous avez une infection oculaire active ou toute autre affection oculaire;
- vous contractez un autre trouble oculaire (blessure ou infection);
- vous devez subir une chirurgie de l'œil;
- vous êtes allergique au bimatoprost, à l'un des ingrédients non médicinaux comme le chlorure de benzalkonium, ou à l'un des composants du contenant.

Juste après l'utilisation de Vistitan, votre vision peut devenir trouble pendant un court moment. Il ne faut pas conduire ou utiliser une machine avant que votre vue ne s'améliore.

Vistitan peut provoquer une croissance, un épaississement et un noircissement des cils, et une pigmentation accrue de la peau autour des paupières. La couleur de l'iris (œil) peut également foncer avec le temps. Ces changements peuvent être permanents et ils risquent d'être plus remarqués si vous ne traitez qu'un œil. Les effets à long terme sur la coloration de l'œil sont inconnus.

Des poils peuvent pousser sur les régions où la solution de Vistitan a été en contact avec la surface de la peau à plusieurs reprises. Il est donc important d'appliquer Vistitan tel qu'indiqué, et de l'empêcher de couler sur les joues ou sur toute autre surface de la peau.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée au sujet de la solution ophtalmique de bimatoprost, 0,03 % p/v et aucune n'est prévue pour ce produit ophtalmique.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte :

Normalement, vous devez instiller une goutte de Vistitan dans chaque œil à traiter, une fois par jour, le soir, en suivant les indications ci-dessous.

Vous ne devez pas utiliser la bouteille si le sceau de sécurité autour du goulot a été brisé avant sa première utilisation.

Suivez les étapes ci-dessous pour vous aider à utiliser Vistitan correctement :

1. Lavez-vous les mains. Inclinez la tête vers l'arrière et

fixez le plafond.

2. Tirez doucement la paupière inférieure vers le bas pour former une petite poche.
3. Retournez la bouteille et appuyez délicatement pour libérer une goutte dans chaque œil à traiter.
4. Relâchez la paupière et fermez l'œil pendant 30 secondes.



Si la goutte tombe à côté de l'œil, recommencez.

Vistitan contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation, qui peut décolorer les lentilles cornéennes souples. Si vous portez des lentilles cornéennes, retirez-les avant d'utiliser Vistitan.

Attendez 15 minutes après l'administration des gouttes avant de remettre vos lentilles cornéennes.

Utilisez toujours Vistitan en suivant les directives de votre médecin. Si vous utilisez Vistitan en même temps que d'autres gouttes pour les yeux, attendez au moins cinq minutes entre l'administration de Vistitan et des autres gouttes.

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 la bouteille dès que vous avez terminé.

Surdose :

En cas d'ingestion accidentelle ou de surdose, communiquer immédiatement avec votre médecin, l'urgence d'un centre hospitalier ou centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre Vistitan il faut le prendre le plus rapidement possible et poursuivre avec la posologie habituelle. **Il ne faut pas doubler la dose pour compenser celle qui a été oubliée.**

EFFETS INDÉSIRABLES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Très fréquent	Survient chez plus de un patient sur dix
Fréquent	Survient chez un à dix patients sur cent
Peu fréquent	Survient chez un à dix patients sur mille

Comme tout médicament, Vistitan peut occasionner des effets indésirables. La plupart de ces effets indésirables sont bénins. Si les effets persistent ou vous inquiètent, consultez votre médecin.

Très fréquents :

- Croissance des cils
- Rougeur oculaire
- Démangeaisons oculaires

Fréquents :

- Sécheresse oculaire
- Sensation de brûlure dans l'œil
- Assombrissement de la paupière
- Sensation d'avoir une poussière dans l'œil
- Douleur oculaire
- Vision anormale
- Rougeur ou démangeaisons des paupières
- Décoloration des cils
- Écoulement de l'œil
- Irritation de l'œil
- Inflammation de la paupière
- Apparition de petites fissures à la surface de l'œil
- Sensibilité à la lumière
- Larmolement

Peu fréquents :

- Fatigue
- Sensation de piqûre dans l'œil

Certains patients (moins de 2 %) présentent un changement de la couleur de l'iris. Il s'agit d'un assombrissement de l'iris; les yeux deviennent plus bruns. Ceci survient habituellement pendant la première année de traitement. L'assombrissement de l'œil augmentera tant que Vistitan sera administré.

On ignore les conséquences d'un tel changement à long terme. Consultez votre médecin si vous notez un changement de couleur de votre iris; selon votre situation clinique, le médecin pourrait réévaluer votre traitement.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Vistitan veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Vistitan doit être conservé dans la bouteille d'origine entre 2 °C et 25 °C.

Jeter la portion inutilisée 30 jours après l'ouverture de la bouteille.

Ne pas utiliser le produit si la solution est trouble ou décolorée, ou s'il y a présence de particules ou de fuites.

Ne pas utiliser les gouttes après la date de péremption (voir l'inscription « EXP. : ») indiquée sur la bouteille et sur la boîte.

Garder hors de portée des enfants.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste

- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789

- Adresse postale : Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice de l'adresse : 0701E

Ottawa (Ontario)

K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc. au :
1 (800) 361-3062.

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante:

145 Jules-Léger

Boucherville, Québec, Canada
J4B 7K8

Ou par courriel à:
medinfo@sandoz.com

Ce Feuillelet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Vistitan^{MC} est une marque de commerce détenue par Novartis Inc.

Dernière révision : 21 décembre, 2015