

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr ZIMED^{MD} PF

Solution ophtalmique de bimatoprost
Solution, 0,03 % p/v, ophtalmique
(sans conservateur, en récipient multidose)
Traitement de l'hypertension intraoculaire
Analogue de la prostamide

Aequus Pharmaceuticals
2820-200 rue Granville
Vancouver, British Columbia, Canada
V6C 1S4

Date d'approbation initiale :
13 décembre 2022

Numéro de la demande : 259843

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucun	
-------	--

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations relatives à la posologie	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	4
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants (< 18 ans)	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	11
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	11

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.5	Interactions médicament-aliment	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	12
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	12
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1	Mode d'action	13
10.2	Pharmacodynamie.....	13
10.3	Pharmacocinétique.....	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		18
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	18
14	ESSAIS CLINIQUES	18
14.1	Essais cliniques par indication	18
15	MICROBIOLOGIE	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ZIMED^{MD} PF (solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % p/v) est indiqué pour:

- réduire la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : Aucune donnée n'est disponible à Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Dans l'ensemble, aucune différence clinique n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les personnes âgées (> 65 ans) et les autres adultes. À utiliser selon les indications chez l'adulte.

2 CONTRE-INDICATIONS

ZIMED^{MD} PF est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations relatives à la posologie

Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'argent ne doivent pas utiliser ce produit car les gouttes instillées peuvent contenir des traces d'argent (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil ou dans les yeux atteints une fois par jour en soirée. L'administration de ZIMED^{MD} PF ne doit pas dépasser une dose par jour, car il a été démontré que l'administration plus fréquente d'une solution ophtalmique de bimatoprost peut diminuer l'effet réducteur de la pression intraoculaire et augmenter la fréquence et la sévérité des événements indésirables. (voir 7 MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique (voir 1 INDICATIONS, 1.1 Enfants (< 18 ans)).

Insuffisance hépatique : ZIMED^{MD} PF n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave et doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Insuffisance rénale : ZIMED^{MD} PF n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale et doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

4.4 Administration

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins cinq (5) minutes.

IL faudra retirer les lentilles cornéennes avant l'instillation de ZIMED^{MD} PF et attendre éventuellement 15 minutes avant de les remettre.

4.5 Dose oubliée

Informez les patients d'instiller une seule goutte aussitôt que possible et d'administrer la dose suivante selon l'horaire habituel.

5 SURDOSAGE

Aucune donnée n'est disponible sur le surdosage chez l'humain. En cas de surdosage lié à ZIMED^{MD} PF, le traitement doit viser à soulager les symptômes.

Dans les études menées chez la souris et le rat, les doses administrées à court terme par voie orale (par gavage) allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité. Cette dose, exprimée en mg/m², est au moins 100 fois supérieure à la quantité de bimatoprost à laquelle serait exposé un enfant de 10 kg s'il devait ingérer de manière accidentelle tout le contenu d'un flacon de ZIMED^{MD} PF.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Solution à 0,03 % p/v	Acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, eau, hydrogénophosphate disodique heptahydraté. Afin d'ajuster le pH, il est possible d'ajouter l'hydroxyde de sodium et/ou l'acide chlorhydrique.

ZIMED^{MD} PF est une solution ophtalmique stérile sans conservateur. Chaque mL de ZIMED^{MD} PF contient 0,3 mg de bimatoprost.

ZIMED^{MD} PF est fourni stérile dans un flacon de 5 mL en polyéthylène basse densité (PEBD), doté d'un système de valve unidirectionnelle Novelia^{MD} et de la technologie PureFlow^{MD}. Le capuchon et la partie supérieure sont imprégnés d'ions argent pour prévenir la croissance bactérienne. Chaque flacon de 3 mL procure 4 semaines de traitement.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les solutions ophtalmiques de bimatoprost ont été associées à une altération des tissus pigmentés. 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 (paupière). L'augmentation de la pigmentation peut être irréversible.

ZIMED^{MD} PF peut changer progressivement la couleur des yeux en augmentant la quantité de pigment brun dans l'iris qui survient à la suite d'une hausse du nombre de mélanosomes (granules de pigments) dans les mélanocytes. **Les effets à long terme sur les mélanocytes et les conséquences d'éventuelles lésions mélanocytaires et /ou de l'accumulation possible de granules pigmentaires dans d'autres parties de l'œil n'ont pas été établis.** La modification de la couleur de l'iris se produit lentement et peut ne devenir manifeste qu'après plusieurs mois, voire des années. La pigmentation devrait augmenter tant que la solution ophtalmique bimatoprost est administrée. Un assombrissement notable de l'iris a été signalé chez 1,5 % des patients traités pendant 12 mois par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) à la dose proposée d'une goutte une fois par jour dans chaque œil atteint (1,1 % des patients traités pendant 6 mois).

Informez les patients de la possibilité du changement de couleur de l'iris. De plus, lorsque le traitement doit être administré dans un œil seulement, informez ces patients 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. Informez les patients du risque de 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 a tendance à s'étendre de façon concentrique vers la périphérie des yeux atteints, mais dans certains cas, une partie ou la totalité de l'iris peut devenir plus foncée. En attendant des données supplémentaires sur l'augmentation de la pigmentation brune, assurez un suivi régulier des patients et, selon son état clinique, cessez éventuellement le traitement en cas d'augmentation de la pigmentation. L'augmentation de la pigmentation brune de l'iris ne devrait pas progresser davantage après l'arrêt du traitement, mais le changement

de couleur pourrait être permanent. Ni les nævi ni les éphélides de l'iris ne devraient être altérés par le traitement.

Une croissance des follicules pileux pourrait survenir dans les régions où la solution de bimatoprost entre en contact, à plusieurs reprises, avec la surface de la peau. Il est donc important d'appliquer la solution de bimatoprost conformément aux instructions et de l'empêcher de couler sur les joues ou sur toute autre surface de la peau.

Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité de contact à l'argent ne doivent pas utiliser ce produit, car les gouttes instillées peuvent contenir des traces d'argent.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

D'après le profil pharmacodynamique, le bimatoprost ne devrait pas altérer la capacité du patient à conduire ou à utiliser des machines. Comme pour tout médicament ophtalmique, si la vision devient temporairement trouble au moment de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision s'améliore avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Hépatique/biliaire/pancréatique

ZIMED^{MD} PF n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère, et doit, par conséquent, être utilisé avec prudence chez ces patients. Chez les patients présentant des antécédents de maladie hépatique légère ou de taux de base anormaux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et/ou de bilirubine, le bimatoprost 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) n'a eu aucun effet nocif sur la fonction hépatique pendant 48 mois.

Ophtalmologique

ZIMED^{MD} PF doit être administré avec prudence chez les patients présentant une inflammation intraoculaire active (p. ex., uvéite), car l'inflammation peut être exacerbée.

Des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire cystoïde, ont été signalés pendant le traitement par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium comme agent de conservation). ZIMED^{MD} PF doit être administré avec prudence chez les patients aphaques ou pseudophaques présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin et chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire (p. ex., chirurgie intraoculaire, occlusion veineuse rétinienne, maladie inflammatoire oculaire et rétinopathie diabétique).

ZIMED^{MD} PF n'a pas été étudié chez les patients présentant des maladies oculaires inflammatoires, des glaucomes néovasculaire, inflammatoire, à angle étroit ou à angle fermé ou congénital.

Il existe peu de données disponibles chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert avec glaucome pseudo-exfoliatif et glaucome pigmentaire, ainsi que chez les patients présentant un glaucome chronique à angle fermé ayant subi une iridotomie.

Dans les études sur le bimatoprost à 0,03 % menées auprès des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire, il a été montré qu'une exposition plus fréquente de l'œil au bimatoprost (c'est-à-dire à plus d'une dose par jour) peut diminuer l'effet réducteur de la pression intraoculaire (PIO). Chez les patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire, l'effet réducteur qu'exercent les analogues de la prostaglandine (p. ex., ZIMED^{MD} PF) sur la PIO pourrait être atténué dans le cas d'une utilisation avec d'autres analogues de la prostaglandine. Dans le cas d'un traitement par ZIMED^{MD} PF avec d'autres analogues de la prostaglandine, surveiller ces patients afin de déceler tout changement de leur pression intraoculaire.

Le bimatoprost n'a pas été étudié chez les patients portant des lentilles cornéennes. Il faudra retirer les lentilles avant l'instillation de ZIMED^{MD} PF et attendre 15 minutes avant de les remettre.

Chez quelques patients présentant des cornées considérablement endommagées, des cas de calcification cornéenne ont été signalés très rarement en association avec des gouttes ophtalmiques contenant du phosphate.

Kératite bactérienne

On a signalé des cas de kératite bactérienne associés à l'utilisation de récipients multidoses de produits ophtalmiques topiques. Ces récipients avaient été contaminés par inadvertance par des patients qui, dans la plupart des cas, présentaient une maladie cornéenne concomitante ou une perturbation de la surface épithéliale oculaire.

Rénal

ZIMED^{MD} PF n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale, et doit, par conséquent, être utilisé avec prudence chez ces patients.

Santé reproductive – Fertilité

Le bimatoprost n'a pas altéré la fertilité chez les rats mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 0,6 mg/kg/jour (environ 103 fois l'exposition humaine selon l'aire sous la courbe – ASC – des concentrations sanguines obtenues chez les sujets après l'administration d'une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation), à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée qui porte sur l'administration du bimatoprost chez la femme enceinte. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse humaine, ZIMED^{MD} PF est contre-indiqué

pendant la grossesse, à moins que les bénéfices escomptés ne justifient le risque pour le fœtus.

Dans des études sur le développement embryonnaire et fœtal des souris et des rates gravides, des avortements ont été observés aux doses orales de bimatoprost administrées à au moins 33 fois ou 97 fois supérieures, respectivement à l'exposition humaine prévue selon l'ASC des concentrations sanguines obtenue après l'administration d'une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation), à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours.

La toxicité maternelle, démontrée par une réduction de la durée de gestation, des résorptions tardives, une mort fœtale, une mortalité postnatale et une diminution du poids corporel de la progéniture, a été observée chez les rats femelles qui ont reçu des doses orales d'au moins 41 fois supérieures à l'exposition humaine prévue (d'après l'ASC des concentrations sanguines obtenues après l'administration d'une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation), à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours). Les périodes de cohabitation avec la progéniture ont connu une augmentation, mais les fonctions neurocomportementales n'ont pas été altérées.

7.1.2 Allaitement

Il n'a pas été déterminé si le bimatoprost est excrété dans le lait humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, une prudence s'impose au moment d'administrer ZIMED^{MD} PF à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique (voir 1 INDICATIONS, 1.1 Enfants (< 18 ans)).

7.1.4 Personnes âgées

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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans une étude multicentrique, en double aveugle, à groupes parallèles et contrôlée par un traitement actif visant à comparer l'efficacité et l'innocuité du bimatoprost à 0,03 % (sans chlorure de benzalkonium) avec le bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium) pour une administration une fois par jour pendant 12 semaines a montré que les deux

formulations présentaient des profils d'innocuité similaires. L'effet indésirable signalé le plus souvent était l'hyperémie conjonctivale (23,9 % des patients traités).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données présentées ci-dessous proviennent d'une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle et à groupes parallèles, sur 12 semaines, menée auprès de 597 patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire. Un résumé des événements indésirables oculaires les plus souvent observés dans cette étude (incidence de 1,0 %), quelle que soit la cause, est présenté au Tableau 2.

Tableau 2 Nombre (%) de patients ayant manifesté des effets indésirables oculaires, quelle que soit la cause – Effets signalés par plus de 1 % des patients dans tout groupe de traitement

Appareil, système ou organe Terme privilégié	Bimatoprost 0,03 % Sans conservateur N=301	Bimatoprost 0,03 % N = 295
Troubles oculaires		
Hyperémie conjonctivale	72 (23.9 %)	77 (26.1 %)
Prurit oculaire	12 (4.0 %)	12 (4.1 %)
Kératite ponctuée	9 (3.0 %)	9 (3.1 %)
Sensation de corps étranger dans les yeux	7 (2.3 %)	2 (0.7 %)
Sécheresse oculaire	5 (1.7 %)	9 (3.1 %)
Croissance des cils	5 (1.7 %)	1 (0.3 %)
Douleur oculaire	4 (1.3 %)	3 (1.0 %)
Irritation oculaire	3 (1.0 %)	4 (1.4 %)
Érythème de la paupière	3 (1.0 %)	1 (0.3 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Hyperpigmentation de la peau	3 (1.0 %)	2 (0.7 %)

Dans cette étude, un ou plusieurs événements indésirables, sans égard à la cause, ont été signalés par une proportion numériquement plus faible de patients du groupe bimatoprost sans conservateur (40,5 %) comparativement au groupe bimatoprost (44,1 %). Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient l'hyperémie

conjonctivale, le prurit oculaire et la kératite ponctuée. La majorité des cas d'hyperémie ont été classés comme perceptible à légère sur l'évaluation macroscopique. D'autres évaluations oculaires n'ont relevé aucune préoccupation en matière d'innocuité.

Dans l'ensemble, 5 patients ont cessé le traitement en raison d'événements indésirables : soit 0,7 % (2/301) des patients du groupe bimatoprost sans conservateur et 1,0 % (3/295) du groupe bimatoprost.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les événements indésirables suivants ont été observés avec un taux d'incidence < 1 % pour la solution de bimatoprost sans conservateur :

Troubles oculaires : vision floue, croissance anormale des cils, hyperpigmentation de l'iris, augmentation du larmoiement, œdème conjonctival, asthénopie, prurit des paupières, œdème des paupières, photophobie

Troubles du système nerveux : Céphalées

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été relevés pendant l'utilisation après la mise en marché de la solution de bimatoprost sans conservateur. Étant donné que la déclaration après la mise en marché est volontaire et qu'elle provient d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable la fréquence de ces effets.

Troubles oculaires : Écoulement oculaire, gêne oculaire, œdème maculaire, érythème (périorbitaire), blépharite, gonflement des yeux, irritation des paupières, douleur des paupières, pigmentation des paupières, œdème des yeux, modifications périorbitaires et des paupières associées à une atrophie de la graisse périorbitaire et à une tension de la peau entraînant un approfondissement du sillon des paupières, ptose des paupières, énoptalmie et rétraction des paupières, périorbite analogue aux prostaglandines, trouble conjonctival.

Troubles gastro-intestinaux : nausées

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : irritation du site d'instillation.

Troubles du système immunitaire : Réaction d'hypersensibilité, y compris signes et symptômes d'allergie oculaire et dermatite allergique

Troubles du système nerveux : Étourdissements

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Asthme, exacerbation de l'asthme, dyspnée, exacerbation de la MPCO

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Croissance anormale des poils, sensation de brûlure (paupière), madarose (perte temporaire de quelques cils à la perte de sections de cils), éruption cutanée (y compris maculaire, érythémateuse et prurigineuse limitée aux paupières et à la région périorbitaire), trichorrhéxis (rupture temporaire des cils), peau sèche de la

paupière et/ou de la région périolaire, hordeolum, trichiasis, hypertrichose, croûte du bord de la paupière, décoloration de la peau (périoculaire).

Troubles vasculaires : Hypertension

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée. Toutefois, aucune interaction médicament-médicament n'est à prévoir chez l'humain étant donné que les concentrations de bimatoprost dans l'organisme sont extrêmement faibles (inférieures à 0,2 ng/mL) après l'administration répétée de dose de la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation), et étant donné que le métabolisme et l'excrétion s'effectuent au moyen de multiples voies.

Dans les études cliniques, le bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium) a été utilisé de façon concomitante avec un nombre de bêtabloquants ophtalmiques différents sans qu'aucune preuve d'interaction ne soit notée.

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

Chez les patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire, l'effet réducteur qu'exercent les analogues de la prostaglandine (p. ex., ZIMED^{MD} PF) sur la pression intraoculaire (PIO) pourrait être atténué dans le cas d'une utilisation avec d'autres analogues de la prostaglandine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les analyses de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le bimatoprost est un analogue synthétique de la prostamide et est structurellement apparenté à la prostaglandine F2 α dans la mesure où le groupe acide carboxylique est remplacé par un substituant électriquement neutre. Son mode d'action ressemble à celui de la prostamide F2 α , une substance d'origine naturelle.

Le bimatoprost ne présente aucune activité pharmacologique significative aux récepteurs connus de la prostaglandine et aucune activité utérotonique ou mitogène. Les études montrent que le bimatoprost diminue la pression intraoculaire (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, soit de 30 à 35 %, de la résistance à l'écoulement comparativement aux yeux traités par l'excipient, d'après les données tonographiques et les valeurs calculées de la résistance apparente à l'écoulement. L'effet hypotensif intraoculaire ne fait pas intervenir de mécanisme dépendant de la cyclo-oxygénase (COX).

10.2 Pharmacodynamie

Étude de détermination de la dose pour le traitement de la PIO élevée

Quatre études de phase II portant sur l'évaluation de doses ont été menées auprès de patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire. Une étude dose-réponse menée auprès de 60 patients traités par deux doses quotidiennes pendant 5 \pm 2 jours a montré une diminution significative de la PIO par rapport aux valeurs initiales avec des formulations de bimatoprost à 0,01 % p/v et à 0,03 % ainsi qu'avec le timolol à 0,5 %, comparativement à l'excipient. Parmi les concentrations de bimatoprost évaluées, la concentration à 0,03 % présentait le meilleur rapport innocuité-efficacité, et les résultats obtenus 24 heures après l'administration de la dose suggèrent une efficacité satisfaisante avec la dose unique quotidienne.

Les effets du bimatoprost à 0,003 %, à 0,01 % et à 0,03 % (formulations sans conservateur) et l'administration 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. Même si les concentrations de 0,01 % et de 0,03 % présentaient des profils d'innocuité comparables, la concentration de 0,03 % présentait une efficacité nettement supérieure. Aucune différence significative sur le plan de l'efficacité n'a été constatée entre la posologie biquotidienne et unique quotidienne.

Une étude menée auprès de 106 patients a évalué l'administration d'une dose quotidienne de bimatoprost à 0,03 % en soirée sur 28 jours (formulations avec et sans conservateur), d'AGN 192151 à 0,06 % (un congénère du bimatoprost), de latanoprost à 0,005 % et de l'excipient. Malgré la petite taille de l'échantillon, le bimatoprost et le latanoprost semblaient présenter

des profils d'innocuité comparables. Les profils étaient également similaires entre les formulations de bimatoprost à 0,03 % avec et sans conservateur.

Les diminutions moyennes de la PIO sont présentées au Tableau 3.

Tableau 3 Diminution moyenne de la pression intraoculaire (mmHg) à partir des valeurs initiales jusqu'au jour 29

Bimatoprost à 0,03 % Sans conservateur N = 21	Bimatoprost à 0,03 % Avec conservateur N = 21	Latanoprost N = 22	Excipient Sans conservateur 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 comparé l'administration de bimatoprost à 0,03 % une fois par jour, le matin, pendant 28 jours avec 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 une fois par jour le soir.

Dans les études dose-réponse de phase II, le bimatoprost à 0,03 % a donné lieu à une plus grande diminution de la PIO que les concentrations de 0,003 %, de 0,01 % ou de 0,1 %, avec un nombre similaire d'effets indésirables liés au traitement que la concentration à 0,01 %. Par conséquent la concentration de 0,03 % a été retenue pour les études de phase III à des fins d'évaluation. Cette concentration, administrée une fois par jour, a donné lieu à une diminution significative de la PIO.

Deux études ont évalué l'effet de la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) dans les 12 premières heures suivant son administration. Lorsqu'il a été administré le matin, le bimatoprost a commencé à agir dans les 4 heures après l'instillation, puis la PIO a diminué de façon continue pendant 12 heures. L'effet de la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) a été évalué entre 12 et 24 heures après l'administration. La PIO moyenne à 12 heures après l'administration était de 17,7 mmHg, et de 16,9 mmHg à 24 heures après la dernière dose. D'après ces données, il est recommandé de privilégier l'administration unique quotidienne le soir afin que l'efficacité maximale prévue du médicament se produise le matin (de 8 h à 11 h), période au cours de laquelle la PIO non traitée atteint généralement un pic.

10.3 Pharmacocinétique

Le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclérotique humaine *in vitro*. Le coefficient de perméabilité moyen de la cornée était de $3,24 \times 10^{-6}$ cm/s. Le bimatoprost pénètre mieux dans le tissu sclérotique humain que dans le tissu cornéen avec un coefficient moyen de perméabilité sclérotique de $14,5 \times 10^{-6}$ cm/s.

Après l'administration d'une goutte de solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation), à raison d'une fois par jour dans les deux yeux, chez 15 sujets en bonne santé, les concentrations sanguines de bimatoprost ont atteint un pic dans les 10 minutes après l'administration et sont passées, chez la plupart des sujets, sous la limite inférieure de détection (0,025 ng/mL) dans un intervalle de 1 à 1,5 heure après l'administration.

L'exposition systémique après une application oculaire répétée est faible. L'état d'équilibre a été atteint après une semaine avec l'administration unique quotidienne d'une goutte de solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) dans les deux yeux, avec des valeurs moyennes de C_{max} de 0,07 et de 0,08 ng/mL aux jours 7 et 14, respectivement, et avec des valeurs moyennes d'ASC_{0-24h} de 0,074 et de 0,096 ng•h/mL aux jours 7 et 14, respectivement.

Deux études de phase III portant sur l'innocuité et l'efficacité ont mesuré les concentrations sanguines de bimatoprost chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension intraoculaire (n = 88 dans le groupe avec administration unique quotidienne et n = 89 dans le groupe avec administration biquotidienne). Les échantillons ont été prélevés environ 5 minutes après la dose du soir sur une période de traitement de 3 mois. Les concentrations sanguines de bimatoprost étaient comparables à celles obtenues chez les sujets normaux, en bonne santé, avec aucune accumulation systémique significative du médicament dans le temps. Le métabolite acide C-1 (AGN 191522) n'était généralement pas présent en quantité mesurable dans les échantillons de sang provenant de ces études.

Dans les essais de phase III, la pharmacovigilance thérapeutique a montré que dans une étude, le groupe de patients âgés présentait une plus forte concentration du médicament dans le sang; toutefois, ce point n'a pas été observé dans la deuxième étude de phase III.

Aucune accumulation systémique significative du médicament dans le temps n'a été constatée avec le schéma posologique unique quotidien. La concentration sanguine moyenne se situait autour de 0,08 ng/mL après 12 mois de traitement avec la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation) en administration unique quotidienne ou biquotidienne. Pour la posologie unique quotidienne, l'exposition totale était de 6,13 mg (une goutte de 28 µL dans chaque œil une fois par jour pendant 12 mois), soit 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, toutefois, la pénétration par la sclérotique est plus efficace. Les études animales montrent que le médicament est bien distribué dans les tissus oculaires après l'administration par voie ophtalmique, avec un métabolisme minimal chez les humains.

Distribution

Le bimatoprost est modérément distribué dans les tissus corporels avec un volume de distribution à l'état d'équilibre de 0,67 L/kg. Dans le sang humain, le bimatoprost se retrouve principalement dans le plasma. Environ 12 % du bimatoprost est présent sous forme libre dans le plasma humain. La fixation *in vitro* du bimatoprost à la mélanine synthétique était d'environ 20 % aux concentrations allant de 0,2 à 100 µg/mL. L'ampleur de la liaison à la mélanine ne dépendait pas de la concentration et la liaison était réversible.

Métabolisme

Le bimatoprost représente l'entité majoritaire dans la circulation systémique après une administration oculaire. Le bimatoprost subit ensuite une métabolisation par voie oxydative, N-déséthylation et glucuronidation, pour aboutir à la formation de divers métabolites. Les études portant sur des microsomes hépatiques humains et sur des isoenzymes P450 recombinants humains ont permis de déterminer que le cytochrome CYP3A4 est l'une des enzymes intervenant dans le métabolisme du bimatoprost chez l'humain. Toutefois, étant donné que de multiples enzymes et de nombreuses voies métaboliques participent à la biotransformation du bimatoprost, aucune interaction médicament-médicament significative n'est à prévoir.

Le bimatoprost n'est que faiblement métabolisé dans les tissus oculaires humains et il reste actif sous forme inchangée, sans transformation métabolique.

Élimination

Après une dose intraveineuse de bimatoprost radiomarqué (3,12 µg/kg) administrée chez six sujets sains, 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 sanguine totale du bimatoprost était de 1,5 L/h/kg. Après l'administration intraveineuse, les voies urinaire et fécale sont importantes pour l'élimination de la molécule mère et de ses métabolites. Une grande partie, soit 67 % de la dose administrée de bimatoprost, a été excrétée dans les urines et seulement une petite fraction du médicament est excrétée sous forme inchangée. Un quart (25 %) de la dose a été récupéré dans les matières fécales, dont 15 à 40 % ont été éliminés sous forme inchangée.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées :** Les personnes âgées (> 65 ans) présentaient des taux systémiques plus élevés, mais cette observation n'a pas été considérée comme pertinente sur le plan clinique étant donné que 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

ZIMED^{MD} PF doit être conservé dans le flacon d'origine, à une température comprise entre 15°C et 25°C. Conserver le flacon dans la boîte afin de le protéger de la lumière. Conserver en lieu sûr et hors de portée des enfants. Ne pas mettre au congélateur.

Après ouverture du récipient multidose, le flacon doit être utilisé dans les 28 jours.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

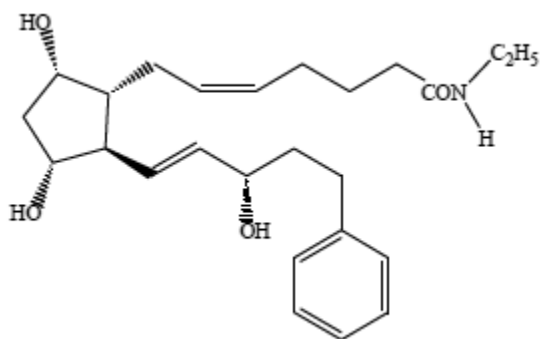
Substance pharmaceutique

Nom propre : bimatoprost

Nom chimique : (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-5-phénylpent-1-ényl]cyclopentyl]-N-éthylhept-5-énamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₅H₃₇NO₄; 415.58

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le bimatoprost est une poudre blanche à blanc cassé, soluble dans l'alcool éthylique et l'alcool méthylique, et légèrement soluble dans l'eau.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire

Une étude randomisée, en double aveugle et à groupes parallèles a comparé l'efficacité et l'innocuité d'une administration quotidienne (en soirée) de bimatoprost sans conservateur (sans chlorure de benzalkonium) avec le bimatoprost (avec chlorure de benzalkonium) pendant 12 semaines chez les patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire. Sur les 597 patients répartis aléatoirement, 302 étaient dans le groupe de traitement au bimatoprost sans conservateur et 295 étaient dans le groupe de traitement au bimatoprost.

Tableau 4 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'étude comparant le bimatoprost sans conservateur avec le bimatoprost

Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude de phase III, randomisée, contrôlée par un traitement actif, double aveugle, groupes parallèles	Bimatoprost sans conservateur Bimatoprost Ophtalmique; une goutte en soirée, pendant 12 semaines	Bimatoprost sans conservateur : (n = 302) Bimatoprost (n = 295)	64,8 ans (29-92 ans)	H: 246 F: 351

Sur les 597 patients admis à l'étude (population en intention de traiter – ITT), 98,0 % (585/597) ont terminé l'étude. L'âge moyen des patients était de 64,8 ans (tranche de 29 à 92 ans). La majorité des patients étaient des femmes (58,8 %, 351/597) et caucasiennes (71,2 %, 425/597).

La population par protocole (PP) représentait la population principale pour les analyses de l'efficacité. La principale variable d'efficacité provenait des mesures de la PIO. L'analyse de l'efficacité primaire était la variation de la PIO par rapport aux valeurs initiales (suivi moins les valeurs initiales) dans l'œil le plus atteint à chaque heure évaluée (heures 0, 2 et 8) à la semaine 12 chez la population PP. Les traitements ont été comparés à l'aide du modèle d'analyse de covariance (ANCOVA), où le traitement et l'investigateur sont les principaux effets et où les valeurs initiales de la PIO dans l'œil le plus atteint sont la covariable. Un intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour la différence de traitement (bimatoprost sans conservateur moins bimatoprost) a été établi à partir du modèle ANCOVA pour chaque point temporel analysé.

L'hypothèse était que le bimatoprost sans conservateur n'est pas inférieur au bimatoprost lors de la visite de la semaine 12. La non-infériorité est établie si le bimatoprost sans conservateur est non inférieur au bimatoprost à chaque heure évaluée (heures 0, 2 et 8) à la semaine 12. Le bimatoprost sans conservateur est jugé non inférieur au bimatoprost au point temporel donné si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ne dépasse pas 1,5 mmHg.

Pour l'analyse primaire, le bimatoprost sans conservateur a été jugé non inférieur au bimatoprost à chaque heure évaluée (heures 0, 2 et 8) lors de la visite de la semaine 12 en ce qui concerne la variation de la PIO dans l'œil le plus atteint par rapport aux valeurs initiales : la limite supérieure de l'IC à 95 % pour la différence entre les traitements (bimatoprost sans conservateur moins bimatoprost) n'a pas dépassé 1,5 mmHg (ni au-delà de 1,0 mmHg) dans la population PP. En fait, la limite supérieure n'a pas dépassé 0,75 mmHg à chaque point temporel de la semaine 12. La non-infériorité a également été démontrée pour la population en ITT. Les deux traitements étudiés ont montré des diminutions moyennes significatives sur le plan statistique et clinique par rapport aux valeurs initiales de la PIO dans l'œil le plus atteint à tous les points temporels de suivi ($p < 0,001$).

Les variations moyennes par rapport aux valeurs initiales pour ce qui est de la PIO dans l'œil le plus atteint pour la population PP sont résumées au Tableau 5.

Tableau 5 Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales pour la PIO dans l'œil le plus atteint (mmHg) (population PP)

Visite	Point temporel	Statistique	Bimatoprost sans conservateur N = 295	Bimatoprost N = 291	Bimatoprost sans conservateur – Bimatoprost Différence, (IC à 95 % ^a)
Semaine 2	Heure 0	N	283	281	0.37 (-0.05, 0.78)
		Moyenne	-7.22	-7.55	
		É.-T.	2.845	2.968	
	Heure 2	N	282	279	0.31 (-0.10, 0.72)
		Moyenne	-6.85	-7.17	
		É.-T.	3.217	2.922	
	Heure 8	N	283	280	0.25 (-0.15, 0.64)
		Moyenne	-6.03	-6.27	
		É.-T.	3.160	3.399	
Semaine 6	Heure 0	N	276	277	0.14 (-0.30, 0.58)
		Moyenne	-7.43	-7.58	
		É.-T.	2.783	3.089	
	Heure 2	N	275	276	0.10 (-0.33, 0.52)
		Moyenne	-7.01	-7.14	
		É.-T.	3.059	3.122	
	Heure 8	N	276	277	0.26 (-0.15, 0.68)
		Moyenne	-6.02	-6.34	
		É.-T.	3.291	3.407	
Semaine 12	Heure 0	N	281	274	0.32 (-0.12, 0.75)
		Moyenne	-7.49	-7.77	
		É.-T.	2.900	3.029	
	Heure 2	N	279	272	0.02 (-0.42, 0.45)
		Moyenne	-7.06	-7.11	
		É.-T.	3.333	3.192	
	Heure 8	N	279	272	0.13 (-0.29, 0.55)
		Moyenne	-5.93	-6.06	
		É.-T.	3.432	3.602	

IC = intervalle de confiance; E.-T. = écart-type.

a Les IC s'appuient sur le modèle ANCOVA où le traitement et l'investigateur sont les principaux effets et où les valeurs initiales de la PIO dans l'œil le plus atteint sont la covariable. La différence estimée (bimatoprost sans conservateur moins bimatoprost) s'appuie sur les moyennes des moindres carrés du modèle ANCOVA

Les deux traitements étudiés ont montré des diminutions moyennes significatives sur le plan statistique et clinique par rapport aux valeurs initiales de la PIO dans l'œil le plus atteint à tous les points temporels de suivi ($p < 0,001$). Dans l'ensemble de l'étude, les variations moyennes par rapport aux valeurs initiales de la PIO allaient de -7,49 à -5,93 mmHg pour le bimatoprost sans conservateur, et de -7,77 à -6,06 mmHg pour le bimatoprost; mesures obtenues aux semaines 2, 6 et 12 (heures 0, 2 et 8) dans la population PP (Tableau 5).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : La toxicité aiguë du bimatoprost a été évaluée dans des études portant sur l'administration de dose unique par voie intrapéritonéale ou intraveineuse (IV) chez la souris et le rat. Une dose de 96 mg/kg administrée par voie intrapéritonéale chez la souris, et pouvant atteindre 3 mg/kg en administration par IV chez le rat n'ont entraîné aucun effet indésirable.

Toxicité à long terme

Aucun effet systémique ou oculaire lié au traitement ne s'est produit chez le lapin Dutch-Belted lorsqu'une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % ou à 0,1 % a été instillée dans l'œil une ou deux fois par jour pendant 6 mois. La dose la plus élevée (0,1 % deux fois par jour) a donné lieu à une exposition systémique au médicament 53 fois supérieure à celle observée chez les humains traités par la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 %, soit 1 goutte dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines.

Aucun effet systémique lié au traitement n'a été observé chez le singe cynomolgus 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 constatée chez certains animaux dans tous les groupes de traitement. La pigmentation n'était pas le résultat d'une augmentation du nombre de mélanocytes. Le mécanisme lié à l'augmentation de la pigmentation de l'iris serait lié à une stimulation de la production de mélanine dans les mélanocytes et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Des effets périoculaires réversibles liés à la dose ont été observés; ces effets se traduisaient par un sillon supérieur et/ou inférieur proéminent et par un élargissement de la fente palpébrale de l'œil traité. Aucune modification fonctionnelle ou microscopique liée aux changements périoculaires n'a été constatée. La dose la plus élevée (0,1 % deux fois par jour) a donné lieu à une exposition systémique au médicament au moins 65 fois supérieure à celle observée chez les humains traités par la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 %, soit 1 goutte dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines (chez l'humain, la dose est calculée comme suit : 21 µg dans une goutte de 35 µL administrée une fois par jour dans les deux yeux – et non sur la goutte de 28 µL utilisée dans les études de phase III sur le bimatoprost).

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

Une augmentation des taux d'aspartate aminotransférase et d'alanine aminotransférase (de 2 à 5 fois chez les mâles) a été observée chez les rats traités aux doses de 8 ou de 16 mg/kg/jour par voie orale pendant 13 semaines. Ces effets étaient réversibles après 4 semaines sans traitement et aucun corrélât microscopique n'a été observé. De plus, une augmentation du poids des ovaires et une augmentation du nombre de corps jaunes vacuolisés et proéminents ont été observées à ces doses et à la dose de 4 mg/kg/jour. Les modifications ovariennes étaient aussi réversibles après 4 semaines. Les effets sur les ovaires pourraient être liés à l'effet pharmacologique de cette classe de médicaments chez les rats étant donné que ces altérations n'ont pas été observées chez d'autres espèces. La dose de 4 mg/kg/jour a donné lieu à une exposition systémique qui était 1 538 fois supérieure à celle observée chez les humains traités par la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 %, soit 1 goutte dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines.

Une augmentation légère et réversible des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST) a été observée chez les rats traités à une dose de 0,1 mg/kg/jour par voie orale pendant 1 an. Aucune modification associée à cette observation n'a été rapportée pendant l'examen microscopique du foie. Une vacuolisation des cellules du corps jaune, réversible et liée à la dose a été observée chez les rats femelles traitées aux doses de 0,3 mg/kg/jour. La dose efficace la plus faible, soit 0,1 mg/kg/jour, a donné lieu à une exposition systémique (C_{max}) qui était 8 fois supérieure à celle observée chez les humains traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours. Les effets hépatiques et ovariens observés chez le rat ont été considérés comme spécifiques à l'espèce étant donné que ces changements n'ont pas été observés chez la souris et le singe à des expositions systémiques allant de 2 800 à 14 000 fois supérieures, respectivement, à celles obtenues chez les humains traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours.

L'administration intraveineuse de bimatoprost à des doses allant de 0,01 à 1,0 mg/kg/jour pendant 17 semaines chez le singe n'a entraîné aucun effet systémique lié au traitement. Tous les singes traités ont observé une augmentation de la proéminence des sillons périoculaires et un élargissement de la fente palpébrale aux deux yeux. Ces effets se sont résorbés

12 semaines après la cessation du traitement. La dose de 0,01 mg/kg/jour a donné lieu à une exposition systémique qui était 235 fois supérieure à celle observée chez les humains traités par la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 %, soit 1 goutte dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines.

Cancérogénicité : Le bimatoprost ne s'est pas révélé cancérogène lorsqu'il a été administré par voie orale (gavage) une fois par jour aux doses de 0,3, de 1,0 et de 2,0 mg/kg/jour chez la souris et aux doses de 0,1, de 0,3 et de 1,0 mg/kg/jour chez le rat (192 ou 291 fois l'exposition humaine selon l'aire sous la courbe – ASC – des concentrations sanguines obtenues chez des sujets traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours) pendant 104 semaines.

Mutagénicité : Une batterie de tests de génotoxicité réalisés *in vitro* et *in vivo* n'a révélé aucun potentiel mutagène ou clastogène du bimatoprost (test d'Ames, test sur le lymphome de la souris, test des micronoyaux chez la souris).

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Altération de la fertilité

Aucune altération de la fertilité n'a été observée chez les rats mâles traités pendant 70 jours avant la cohabitation et chez les rats femelles traitées pendant 15 jours avant l'accouplement. Le traitement a été poursuivi chez les rats mâles jusqu'à ce que l'accouplement soit avéré et chez les rats femelles jusqu'au 7^e jour de gestation. La dose la plus élevée (0,6 mg/kg/jour) a donné lieu à une exposition systémique 103 fois supérieure à celle observée chez les humains traités par la solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour, pendant 2 semaines.

Grossesse / Effets tératogènes

Le bimatoprost administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 0,3 ou 0,6 mg/kg/jour à des rates gravides au cours de la gestation du 7^e au 17^e jour a provoqué des avortements, mais aucun effet sur le développement fœtal. L'effet abortif a aussi été observé chez les souris traitées aux doses de 0,3 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de gestation. La dose maternelle sans effet nocif observable (DSENO) de bimatoprost était de 0,1 ou de 0,3 mg/kg/jour chez la souris ou la rate, respectivement. L'avortement serait un effet pharmacologique propre aux rongeurs. La dose efficace la plus faible, soit 0,3 mg/kg/jour, administrée chez la souris et la rate a donné lieu à une exposition systémique (AUC) qui était au moins 33 ou 97 fois supérieure, respectivement, à celle observée chez les humains traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours.

Développement périnatal et postnatal

L'administration à des rats femelles F0 à une dose de 0,3 mg/kg/jour (exposition systémique estimée à 41 fois supérieure à celle observée chez les humains traités par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % avec chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL à raison

d'une goutte par jour dans les deux yeux pendant 14 jours), ou à une plus dose plus élevée de bimatoprost, a entraîné une toxicité maternelle confirmée notamment par une réduction de la durée de gestation, une augmentation des résorptions tardives, des cas de mort fœtale et de mortalité postnatale, ainsi qu'une diminution du poids corporel de la progéniture (effet pharmacologique propre aux rongeurs). Aucun effet sur le développement postnatal et sur la capacité d'accouplement n'a été observé chez la génération F1 dans les groupes traités à des doses pouvant atteindre 0,1 mg/kg/jour. Les doses allant jusqu'à 1,3 mg/kg/jour n'ont eu aucun effet sur la fonction neurocomportementale, sur les paramètres d'incision par césarienne et sur les paramètres de portée pour les rats F1.

Lactation chez l'animal

Les études animales ont révélé que le bimatoprost était excrété dans le lait maternel.

Toxicologie particulière : Le bimatoprost ne présente pas de potentiel antigénique, de potentiel à provoquer des réactions cutanées ou des réactions anaphylactiques systémiques, et ne provoque pas de réactions d'hypersensibilité par contact dermique lorsqu'il était administré par voie topique, intradermique ou systémique chez les rongeurs et les cobayes.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr ZIMED^{MD} PF

**solution ophtalmique de bimatoprost, 0,03 % p/v
(sans conservateur)**

Lisez ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre ZIMED^{MD} PF ainsi que chaque fois que vous obtenez un renouvellement de votre ordonnance. Ce dépliant est un résumé et ne vous donnera pas tous les renseignements sur le médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il y a de nouvelles informations sur ZIMED^{MD} PF.

Pourquoi ZIMED^{MD} PF est-in utilisé?

ZIMED^{MD} PF se présente en gouttes ophtalmiques et est utilisé pour diminuer la pression dans l'œil chez les patients atteints d'une affection appelée « glaucome à angle ouvert » ou une « hypertension oculaire ». Si cette pression élevée n'est pas réduite, elle pourrait détériorer la vue.

ZIMED^{MD} PF ne contient pas de conservateur. Il peut donc être utilisé chez les patients qui pourraient bénéficier de gouttes sans conservateur.

Comment ZIMED^{MD} PF agit-il?

ZIMED^{MD} PF est un médicament antiglaucomeux. Il fait partie d'un groupe de médicaments appelé prostamides. L'œil contient un liquide aqueux et transparent qui nourrit l'intérieur de l'œil. Ce liquide est produit, éliminé et renouvelé en permanence. Si le liquide ne s'écoule pas rapidement, la pression à l'intérieur de l'œil augmente.

ZIMED^{MD} PF agit en augmentant la quantité de liquide évacué, ce qui réduit la pression oculaire.

Quels sont les ingrédients de ZIMED^{MD} PF?

Ingrédient médicamenteux: Bimatoprost

Ingrédients non médicinaux : Acide citrique monohydraté, hydrogénophosphate disodique heptahydraté, eau, chlorure de sodium. De petites quantités d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide chlorhydrique peuvent être ajoutées pour ajuster le pH.

ZIMED^{MD} PF se présente sous la forme posologique suivante :

Solution ophtalmique, 0,03 % p/v.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ZIMED^{MD} PF :

- Si vous êtes allergique au bimatoprost, à l'argent, à l'un des autres ingrédients, ou à l'un des composants du contenant (Voir **Quels sont les ingrédients de ZIMED^{MD} PF?**)
- Si vous êtes allergique à l'argent. Le capuchon et la partie supérieure du flacon de ZIMED^{MD} PF sont imprégnés d'argent pour prévenir la croissance bactérienne. Les gouttes instillées de Zimed^{MD} PF peuvent contenir des traces d'argent.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre ZIMED^{MD} PF. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même ceux qui ne sont pas prescrits;
- êtes enceinte ou allaitez un bébé. Vous devriez demander conseil à votre professionnel de la santé avant de prendre un médicament;
- avez une infection oculaire active ou tout autre problème oculaire;
- développez un autre problème oculaire (une blessure ou une infection);
- devez subir une opération à l'œil;

D'autres mises en garde à connaître:

La conduite et l'utilisation de machines :

L'utilisation de ZIMED^{MD} PF pourrait entraîner temporairement une vision trouble. Il est impératif de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machine jusqu'à ce que la vue revienne à la normale.

La peau et les cils :

ZIMED^{MD} PF peut provoquer un assombrissement et un épaississement des cils, ainsi qu'une augmentation de la croissance ciliaire, et accroître la pigmentation (noircissement) de la peau autour de la paupière. Évitez tout écoulement sur la joue ou sur toute région de la peau.

La couleur des yeux :

La couleur de l'iris (œil) peut aussi s'assombrir au fil du temps. Ces changements peuvent être permanents. Le changement pourrait être encore plus visible si le traitement ne porte que sur un œil. Les effets à long terme sur la couleur de l'œil n'ont pas été établis.

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

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec ZIMED^{MD} PF.

Votre professionnel de la santé doit connaître les autres médicaments (y compris les gouttes ophtalmiques) que vous utilisez ou prévoyez utiliser. Cela comprend les médicaments obtenus sans ordonnance.

L'utilisation de ZIMED^{MD} PF avec d'autres produits pour les yeux doit être discutée au préalable avec votre professionnel de la santé.

COMMENT PRENDRE ZIMED^{MD} PF :

La dose recommandée est de 1 goutte dans l'œil ou dans les yeux atteints une fois par jour en soirée.

Il ne faut pas utiliser le flacon si, avant la première utilisation de Zimed^{MD} PF, le sceau d'inviolabilité du col est brisé.

Il ne faut pas utiliser ZIMED^{MD} PF pendant le port de lentilles de contact. Si vous portez des lentilles cornéennes, retirez-les avant d'utiliser ZIMED^{MD} PF. Attendez 15 minutes après l'instillation des gouttes avant de remettre vos lentilles.

Si vous utilisez ZIMED^{MD} PF ainsi que d'autres gouttes pour les yeux, respectez un intervalle d'au moins cinq minutes entre l'administration de chaque produit.

1. Avant de mettre une goutte dans l'œil, libérer la première goutte loin de l'œil pour déterminer la force nécessaire à l'obtention d'une seule goutte du flacon.
2. Lavez-vous les mains. Penchez la tête en arrière et fixez le plafond.
3. Tirez doucement la paupière inférieure vers le bas afin de former une petite poche.
4. Retournez le flacon et appuyez légèrement pour déposer une goutte dans l'œil à traiter.
5. Relâchez la paupière, puis fermez l'œil pendant 30 secondes.
6. Essuyez tout excédent de liquide qui s'écoule sur la joue ou sur d'autres régions de la peau.
Si une goutte manque votre œil, réessayez

Avant de remplacer le capuchon, agitez le flacon une fois en direction vers le bas, sans toucher la pointe du compte-gouttes, afin d'éliminer tout liquide résiduel sur la pointe.

Pour prévenir les infections et éviter les lésions oculaires, veillez à ce que la pointe du flacon ne touche pas l'œil ou toute autre surface. Remettez le capuchon en place et refermez hermétiquement le flacon immédiatement après utilisation.

Dose habituelle :

1 goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s) une fois par jour le soir.

Surdose:

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de ZIMED^{MD} PF ou en cas d'ingestion accidentelle, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, avec le centre antipoison régional ou avec le service d'urgence de l'hôpital, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez d'instiller ZIMED^{MD} PF, utilisez une goutte le plus tôt possible, puis revenez à votre horaire posologique habituel. N'utilisez pas deux doses le même jour pour compenser la dose oubliée.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'arrêter ce traitement. Si vous arrêtez d'utiliser ZIMED^{MD} PF, la pression à l'intérieur de l'œil pourrait augmenter.

Quels sont les effets secondaires possibles lors de l'utilisation de ZIMED^{MD} PF?

Ces effets secondaires possibles ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez subir en prenant ZIMED^{MD} PF. Si vous subissez des effets secondaires non énumérés ici, parlez-en à votre professionnel de santé.

- Couleur d'iris plus foncée
- Couleur de peau plus foncée autour des yeux
- Croissance des cheveux autour des yeux
- Des cils plus longs
- Douleur
- Gonflement de la cornée
- Irritations
- Larmes
- Maux de tête
- Paupières qui démangent et gonflent
- Paupières rouges
- Petites déchirures à la surface de l'œil (avec ou sans inflammation).
- Rougeur des yeux
- Sécheresse
- Sensibilité à la lumière
- Un sentiment que quelque chose est dans vos yeux
- Vision floue
- Yeux fatigués
- Yeux qui piquent

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment grave pour perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes:

- En consultant la page www.santecanada.gc.ca/medeffet pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Conservez ZIMED^{MD} PF dans le flacon d'origine entre 15°C et 25°C

Conservez le flacon dans la boîte afin de le protéger de la lumière.

N'utilisez pas les gouttes après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte. La date d'expiration correspond au dernier jour du mois.

Après ouverture du flacon, utilisez le produit dans les 28 jours, même s'il reste des gouttes. Cette mesure permet d'éviter les infections. Pour ne pas oublier, inscrivez la date d'ouverture.

Pour les médicaments non utilisés, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

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

Pour de plus amples renseignements sur ZIMED^{MD} PF :

- Parlez avec votre professionnel de la santé
- Vous trouverez la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé et comprenant les renseignements sur le médicament destinés aux patients, sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant <https://www.aequuspharma.ca>, ou en composant le 1-833-542-2633.

Ce dépliant a été rédigé par Aequus Pharmaceuticals Inc. <https://aequuspharma.ca>

Dernière révision [JJ MMM, AAAA]

La marque de commerce ZIMED^{MD} PF appartient à Medicom Healthcare Ltd, Royaume-Uni.