RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sumiglan 0,1 mg/mL Collyre en Solution

2. COMPOSITION

Substance active

Bimatoprost*……0.100mg/ml
(0.300mg/récipient)

Liste des excipients :

- Chlorure de benzalkonium$
- Chlorure de sodium
- Phosphate disodique heptahydraté
- Acide citrique monohydraté
- Hydroxyde de sodium #
- Acide chlorhydrique #
- Eau pour injection @

Excipient à effet notoire :

- Un millilitre de solution contient 0,2 mg de chlorure de benzalkonium

** : La quantité théorique du Bimatoprost IH est calculée selon un dosage à 100% et une perte à la dessiccation (LOD) de 0%*

$ 0,200 mg de Chlorure de Benzalkonium solution à 100% équivaut à 0,400 mg de

Chlorure de Benzalkonium solution à 50%. Chlorure de Benzalkonium solution à 50% sera utilisée pour la distribution dans la fabrication des lots.

 # : Pour préparer une solution 0.1N d'hydroxyde de sodium ou une solution 0.1N d'acide chlorhydrique et l'utiliser pour l'ajustement du pH. .

@ : Les spécifications de l'Eau pour Injection sont conformes aux exigences de la pharmacopée IP, BP, USP et Ph. Eur.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Forme pharmaceutique

Collyre en solution.

Solution limpide, incolore, pratiquement exempte de particules visibles.

Présentation

Une boite de 1 flacon de 5 mL. Chaque flacon à un volume de remplissage de 3 mL

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome

chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêtabloquants).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteints une fois par jour, administrée le soir. La dose ne doit pas dépasser une instillation par jour, un usage plus fréquent pouvant diminuer l'efficacité sur la baisse de pression intraoculaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Sumiglan 0,1 mg/mL, Collyre en Solution chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies.

Patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale

Sumiglan 0,1 mg/mL Collyre en Solution n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Chez les patients ayant un antécédent de maladie hépatique bénigne ou des taux de base anormaux d'alamine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou de bilirubine, aucun effet délétère sur la fonction hépatique n'a été observé avec le collyre contenant 0,3 mg/ mL de bimatoprost sur 24 mois.

Mode d'administration

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, un intervalle d'au moins 5 minutes doit être respecté entre les administrations de chacun d'entre eux.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2.

Sumiglan 0,1 mg/mL collyre en solution est contre-indiqué chez les patients ayant présenté précédemment des effets indésirables suspectés d'être liés au chlorure de benzalkonium ayant conduit à une interruption de traitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Oculaires

Avant le début du traitement, les patients doivent être informés que Sumiglan 0,1 mg/ mL, collyre en solution est susceptible d'entraîner une périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines (PAP) et une augmentation de la pigmentation de l'iris, comme cela a pu être observé chez les patients traités par Sumiglan 0,1 mg/mL, Collyre en Solution. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner une altération du champ de vision et des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité (voir rubrique 4.8).

Des cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés peu fréquemment (≥1/1 000 à <1/100) après traitement par le collyre contenant 0,3 mg/mL de bimatoprost. En conséquence, Sumiglan 0,1 mg/mL, Collyre en Solution doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un

facteur de risque connu d'œdème maculaire (par exemple : patients aphaques, pseudophaques avec rupture capsulaire postérieure).

De rares cas de réactivation d'anciens infiltrats cornéens ou d'anciennes infections oculaires ont été spontanément rapportés avec le collyre contenant 0,3 mg/mL de bimatoprost. Sumiglan 0,1 mg/mL Collyre en Solution doit être utilisé avec précaution par les patients ayant des antécédents d'infections oculaires virales importantes (par exemple : *herpès simplex*) ou d'uvéite/iritis.

Sumiglan 0,1 mg/mL Collyre en Solution n'a pas été étudié chez les patients présentant une inflammation oculaire, un glaucome néovasculaire et inflammatoire, un glaucome à angle fermé, un glaucome congénital ou un glaucome à angle étroit.

Cutanées

Une augmentation de la pilosité peut survenir aux endroits de contacts répétés de la solution Sumiglan 0,1 mg/mL, Collyre en Solution avec la peau. Il est donc important d'appliquer Sumiglan 0,1 mg/mL Collyre en Solution selon les instructions et d'éviter qu'il ne coule sur la joue ou d'autres endroits de la peau.

Respiratoires

Sumiglan 0,1 mg/ mL Collyre en Solution n'a pas été étudié chez les malades souffrant d'insuffisance respiratoire. Bien que les données disponibles chez les patients présentant des antécédents d'asthme ou de BPCO soient limitées, des cas d'exacerbation de l'asthme, de la dyspnée et de la BPCO, ainsi que la survenue de crises d'asthme, ont été rapportés depuis la mise sur le marché. La fréquence de ces symptômes est indéterminée. Les patients atteints de BPCO, asthmatiques ou dont la fonction respiratoire est altérée en raison d'autres affections doivent être traités avec précaution.

Cardiovasculaires

Sumiglan 0,1 mg/mL Collyre en Solution n'a pas été étudié chez les patients présentant un bloc cardiaque plus sévère qu'un bloc de premier degré ou une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée. Il y a eu un nombre limité de rapports spontanés de cas de bradycardie ou d'hypotension lors de l'utilisation du collyre contenant 0,3 mg/mL de bimatoprost. Sumiglan 0,1 mg/mL Collyre en Solution doit être utilisé avec précaution par les patients présentant des prédispositions à un rythme cardiaque lent ou à une pression artérielle basse.

Informations complémentaires

Dans des études portant sur le bimatoprost 0,3 mg/mL chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire, il a été montré qu'une exposition plus fréquente de l'œil au bimatoprost (c'est- à-dire à plus d'une dose par jour) peut diminuer l'effet de réduction de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.5). Les patients chez qui Sumiglan 0,1 mg/mL, Collyre en Solution est associé avec d'autres analogues des prostaglandines doivent de ce fait être suivis afin de surveiller l'évolution de leur pression intraoculaire.

Sumiglan 0,1 mg/mL Collyre en Solution contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium (200 ppm), qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples. Le chlorure

de benzalkonium peut entraîner des irritations oculaires et une coloration des lentilles de contact. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation et peuvent être remises 15 minutes après l'administration.

Le chlorure de benzalkonium, communément utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques, peut être à l'origine de kératites ponctuées superficielles et/ou d'une kératopathie ulcérative toxique. Comme SUMIGLAN 0,1 mg/Ll contient 200 ppm de chlorure de benzalkonium (quatre fois la concentration du collyre contenant 0,3 mg/mL de bimatoprost), il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une sécheresse oculaire, chez les patients présentant une atteinte cornéenne et/ou chez les patients prenant plusieurs collyres contenant du chlorure de benzalkonium. En outre, une surveillance est nécessaire lors d'une utilisation prolongée chez ces patients.

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

Les patients doivent recevoir des instructions afin d'éviter que l'embout du récipient entre en contact avec l'œil ou les structures avoisinantes, pour éviter une lésion de l'œil ou une contamination de la solution.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Aucune interaction n'est attendue chez l'homme, car les concentrations systémiques de bimatoprost sont extrêmement faibles (moins de 0,2 ng/mL) après administration par voie ophtalmique du collyre contenant 0,3 mg/ mL de bimatoprost. Le bimatoprost est transformé par différentes voies métaboliques, mais aucun effet sur les enzymes impliqués dans le métabolisme hépatique n'a été observé dans les études précliniques.

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

En dehors des bêtabloquants à usage local, l'association de Sumiglan 0,1 mg/mL, Collyre en Solution avec d'autres agents antiglaucomateux n'a pas été étudiée dans le traitement du glaucome.

L'effet de réduction de la pression intraoculaire exercé par les analogues des prostaglandines (par exemple Sumiglan 0,1 mg/mL Collyre en Solution) risque d'être moindre s'ils sont utilisés avec d'autres analogues des prostaglandines chez les patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation du bimatoprost chez la femme enceinte.

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques élevées (voir rubrique 5.3).

Sumiglan 0,1 mg/mL Collyre en Solution ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.

Allaitement

On ne sait pas si le bimatoprost est excrété dans le lait maternel. Des essais sur des animaux ont mis en évidence un passage du bimatoprost dans le lait. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter le traitement par Sumiglan 0,1 mg/ mL Collyre en Solution doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

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

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

Sumiglan 0,1 mg/mL Collyre en Solution a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme avec tout traitement ophtalmique, si une vision trouble transitoire se produit après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans l'étude clinique de phase III menée sur douze mois, environ 38 % des patients traités par Sumiglan 0,1 mg/mL Collyre en Solution ont eu des effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquent était l'hyperhémie conjonctivale survenant chez 29 % des patients ; la plupart du temps, l'hyperhémie était minime à légère et de nature non inflammatoire. Environ 4 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été rapportés pendant les essais cliniques sur Sumiglan 0,1 mg/mL, Collyre en Solution ou après sa commercialisation. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère et aucun n'était grave.

Les effets indésirables très fréquents (≥1/10) ; fréquents (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquents (≥1/1 000 à <1/100) ; rares (≥1/10 000 à <1/1 000) ; très rares (<1/10 000) ; de fréquence indéterminée (qui ne peut pas être évaluée sur la base des données disponibles) sont classés dans le tableau 1 conformément aux classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Affections du système nerveux	peu fréquent	Céphalées
	indéterminée	Sensations vertigineuses
Affections oculaires	très fréquent	Hyperhémie conjonctivale, périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines
	fréquent	Kératite ponctuée superficielle, irritation oculaire, prurit oculaire, croissance des cils, douleur oculaire, érythème de la paupière, prurit de la paupière
	peu fréquent	Asthénopie, troubles de la vision, troubles conjonctivaux, œdème conjonctival, hyperpigmentation de l'iris, madarose, œdème de la paupière
	indéterminée	Pigmentation palpébrale, œdème maculaire, sécheresse oculaire, écoulement oculaire, œdème de l'œil, sensation de corps étrangers dans les yeux, augmentation du larmoiement, gêne oculaire, photophobie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	indéterminée	Asthme, exacerbation de l'asthme, exacerbation de la BPCO et dyspnée
Affections gastro-intestinales	peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	fréquent	Hyperpigmentation de la peau, hypertrichose
	peu fréquent	Sécheresse cutanée, croûtes au bord de la paupière, prurit

	indéterminée	Décoloration de la peau (périoculaire)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquent	Irritation du site d'instillation
Affections du système immunitaire	indéterminée	Réaction d'hypersensibilité incluant des signes et des symptômes d'allergie oculaire et de dermatite allergique
Affections vasculaires	indéterminée	Hypertension

Description des effets indésirables sélectionnés

Périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines (PAP)

Les analogues des prostaglandines, y compris Sumiglan 0,1 mg/mL Collyre en Solution, peuvent entraîner des modifications lipodystrophiques périorbitaires qui peuvent provoquer un approfondissement du sillon palpébral, un ptosis, une énophtalmie, une rétraction de la paupière, une involution du dermatochalasis et une exposition sclérale inférieure. Ces modifications sont généralement légères, peuvent se produire dès un mois après le début du traitement par Sumiglan 0,1 mg/mL, Collyre en Solution et peuvent entraîner une altération du champ de vision même sans reconnaissance de la part du patient. La PAP est également associée à une hyperpigmentation ou décoloration de la peau périoculaire et à une hypertrichose. Il a été constaté que ces modifications sont partiellement ou totalement réversibles en cas d'arrêt du traitement ou de recours à un autre traitement.

Hyperpigmentation de l'iris

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

Dans les études cliniques, plus de 1 800 patients ont été traités par collyre de bimatoprost 0,3 mg/mL. En regroupant les données des études cliniques de phase III de collyre de bimatoprost

0,3 mg/mL en monothérapie ou en association, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient :

1.1.1. Croissance des cils jusqu'à 45 % la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 7 % à 2 ans et 2 % à 3 ans,

1.1.2. Hyperhémie conjonctivale (la plupart du temps minime à légère et considérée comme étant de nature non inflammatoire) jusqu'à 44 % des patients la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 13 % à 2 ans et 12 % à 3 ans,

1.1.3. Prurit oculaire jusqu'à 14 % des patients la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 3 % à 2 ans et 0 % à 3 ans. Moins de 9 % des patients ont dû arrêter le traitement en raison d'un événement indésirable la première année, avec une incidence d'arrêts supplémentaires de 3 % la deuxième et la troisième année.

D'autres effets indésirables rapportés avec collyre de bimatoprost 0,3 mg/mL sont présentés au Tableau 2. Ce tableau comprend aussi des effets indésirables survenus avec les deux formulations, mais avec des fréquences différentes. La plupart de ces effets sont oculaires, légers à modérés, et aucun n'a été grave. Pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2. Liste des effets indésirables supplémentaires

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	fréquent	Céphalées
	peu fréquent	Sensations de vertige
Affections oculaires	très fréquent	Prurit oculaire, croissance des cils
	fréquent	Érosion de la cornée, brûlure oculaire, conjonctivite allergique, blépharite, baisse de l'acuité visuelle, asthénopie, œdème conjonctival, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, douleur oculaire, photophobie, larmoiements, écoulement oculaire, trouble visuel/vision trouble, augmentation de la pigmentation de l'iris, assombrissement des cils
	peu fréquent	Hémorragie rétinienne, uvéite, œdème maculaire cystoïde, iritis, blépharospasme, rétraction de la paupière, érythème périorbitaire
Affections vasculaires	fréquent	Hypertension
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	peu fréquent	Hirsutisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	peu fréquent	Asthénie
Investigations	fréquent	Anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique

Effets indésirables rapportés avec les collyres contenant du phosphate :

Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables des médicaments après autorisation de mise sur le marché est importante. Elle permet la surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé notifient tout effet indésirable suspecté via le Système National de Pharmacovigilance : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) – Site web : www.ammps.gov.ma

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté : ces incidents ont peu de chance de se produire lors d'une instillation oculaire.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être mis en place. Si Sumiglan 0,1 mg/ mL, collyre en solution est ingéré accidentellement, les informations suivantes peuvent être utiles : dans les études par voie orale de deux semaines menées chez des rats et des souris, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité. Cette dose exprimée en mg/m^2 est au moins 210 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un récipient de Sumiglan 0,1 mg/ mL, collyre en solution par un enfant de 10 kg.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ophtalmologie – préparations antiglaucome et miotique – analogues à la prostaglandine – bimatoprost - **Code ATC :** S01EE03.

Mécanisme d'action

Le bimatoprost réduit la pression intraoculaire chez l'Homme en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le trabeculum et en améliorant l'écoulement uvéoscléral. La réduction de la pression intraoculaire commence environ 4 heures après la première administration et l'effet maximum est obtenu en 8 à 12 heures environ. L'action persiste pendant au moins 24 heures.

Le bimatoprost est un agent hypotenseur oculaire puissant. C'est un prostamide synthétique, structurellement apparenté à la prostaglandine F2α (PGF2 α) qui n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Le bimatoprost reproduit de façon sélective les effets de nouvelles substances biosynthétiques récemment découvertes et appelées prostamides. Cependant, la structure des récepteurs aux prostamides n'a pas encore été identifiée.

Efficacité clinique

Dans l'étude pivot de 12 mois menée avec Sumiglan 0,1 mg/ mL, collyre en solution, en collyre, chez l'adulte, les valeurs moyennes de la PIO diurne, mesurées à chaque visite pendant les 12 mois, n'ont pas varié de plus de 1,1 mmHg au cours de la journée et n'ont jamais dépassé 17,7 mmHg.

Sumiglan 0,1 mg/ mL, collyre en solution contient du chlorure de benzalkonium à une concentration de 200 ppm.

Il existe peu de données disponibles sur l'utilisation de Sumiglan 0,1 mg/mL, collyre en solution chez les patients présentant un glaucome pseudo-exfoliatif et un glaucome pigmentaire à angle ouvert, ainsi que chez les patients présentant un glaucome chronique à angle fermé ayant subi une iridotomie.

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Sumiglan 0,1 mg/mL, collyre en solution chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclère humaine in vitro. Après administration par voie ophtalmique chez l'adulte, l'exposition systémique au bimatoprost est très faible et aucune accumulation n'est observée avec le temps. Après l'administration oculaire d'une goutte de SUMIGLAN 0,3 mg/mM dans les deux yeux une fois par jour pendant deux semaines, les concentrations sanguines ont atteint leur maximum dans les 10 minutes suivant l'administration et sont descendues en dessous de la limite inférieure de détection (0,025 ng/mL) dans les 1 heure et 30 minutes suivant l'administration. Les valeurs moyennes de la Cmax et de l'ASC0-24h (Aire Sous Courbe) étaient comparables au 7e jour et au 14e jour (respectivement environ 0,08 ng/mL et 0,09 ng • h/mL) indiquant qu'une concentration stable de bimatoprost est atteinte durant la première semaine de traitement.

Distribution

Le bimatoprost diffuse modérément vers le compartiment extravasculaire. Chez l'homme, le volume de distribution systémique à l'état d'équilibre est de 0,67 l/kg. Au niveau sanguin, le bimatoprost est retrouvé principalement dans le plasma sous forme liée aux protéines circulantes (environ 88 %).

Biotransformation

Au niveau plasmatique, le bimatoprost est faiblement métabolisé. La forme inchangée représente l'entité circulante majoritaire après administration oculaire. Le bimatoprost subit une métabolisation par voie oxydative (N-déséthylation et glucuronidation) aboutissant à la formation de divers métabolites.

Élimination

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

Caractéristiques chez les sujets âgés

Lors de l'administration au rythme de 2 instillations par jour de collyre en solution contenant

du bimatoprost à 0,3 mg/ mL, l'exposition systémique au bimatoprost observée chez le sujet âgé de plus de 65 ans (ASC_{0-24h} : 0,0634 ng•h/ mL) est nettement supérieure à celle observée chez l'adulte jeune (ASC_{0-24h} : 0,0218 ng•h/ mL).

Toutefois, en raison du faible passage systémique par voie oculaire, cette exposition systémique au bimatoprost reste faible dans les deux groupes et donc sans conséquence clinique. Compte tenu de l'absence d'accumulation du bimatoprost dans le sang, le profil de sécurité serait comparable chez les patients âgés et les patients jeunes.

5.3. Données de sécurité précliniques

Les effets observés chez l'animal à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale chez l'homme n'ont que peu de signification clinique.

Chez le singe, l'administration quotidienne par voie ophtalmique de bimatoprost à des concentrations ≥ 0,3 mg/ mL pendant un an a entraîné une augmentation de la pigmentation de l'iris et des modifications périoculaires réversibles, dose-dépendantes, caractérisées par une proéminence des culs- de-sac supérieurs ou inférieurs et un élargissement de la fente palpébrale. Le processus d'augmentation de la pigmentation de l'iris est dû à une grande stimulation de la production de mélanine dans les mélanocytes et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Il n'a pas été observé de modification fonctionnelle ou microscopique liée à ces effets périoculaires. Le mécanisme à l'origine de ces effets périoculaires est inconnu.

Le bimatoprost ne s'est pas révélé mutagène ou cancérogène dans les études *in vitro* et *in vivo.*

Le bimatoprost n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats pour des doses allant jusqu'à 0,6 mg/kg/jour (au moins 103 fois supérieures à l'exposition humaine). Dans des études portant sur le développement de l'embryon et du fœtus chez des souris et des rates gravides, on a observé des avortements, mais pas d'effets sur le développement, à des doses au moins 860 ou 1 700 fois supérieures respectivement aux doses administrées chez l'Homme. Ces doses représentaient, respectivement chez la souris et chez la rate, une exposition systémique au moins 33 fois ou 97 fois supérieure à l'exposition chez l'homme. Dans des études périnatales ou postnatales chez les rats, la toxicité maternelle a entraîné une diminution du temps de gestation, une mort fœtale et une diminution du poids chez les petits de femelles ayant reçu une dose ≥ 0,3 mg/kg/jour (au moins 41 fois supérieure à l'exposition humaine). Les fonctions neuro-comportementales des petits n'ont pas été affectées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet.

6.2. Durée de conservation

2 ans.

Jeter 28 jours après la première ouverture.

6.3. Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation.

6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc de 5 mL avec buse ouverte blanche en polyéthylène de basse densité et bouchon de couleur Turquoise en polyéthylène de haute densité avec anneau détachable.

Une boite de 1 flacon de 5 mL. Chaque flacon à un volume de remplissage de 3 mL.

6.5. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste 1 - Tableau A.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : MAPHAR

Date de publication : OCTOBRE 2026