

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **LATISSE^{MD}**

Bimatoprost

Solution, 0,03% p/v, topique

Analogue de prostamide

Allergan Inc.
85, boul. Enterprise, bureau 500
Markham (Ontario)
L6G 0B5

Date d'autorisation initiale :
5 mai 2010

Date de révision :
1 décembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 254509

TABLE DES MATIÈRES

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

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS 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 posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	12
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	12
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	13

9.3	Interactions médicament-comportement.....	13
9.4	Interactions médicament-médicament.....	13
9.5	Interactions médicament-aliment.....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	13
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
10.1	Mode d'action	14
10.2	Pharmacodynamie.....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	17
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	17
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	18
14.1	Études cliniques par indication.....	18
	Traitement de l'hypotrichose des cils.....	18
15	MICROBIOLOGIE.....	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	26

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LATISSE^{MD} (bimatoprost) est indiqué pour :

- traiter l'hypotrichose des cils en stimulant leur croissance, notamment leur longueur, leur épaisseur et leur assombrissement.

Les patients n'ayant pas de cils visibles n'ont pas été étudiés.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

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 et les autres adultes. À utiliser selon les indications chez l'adulte.

2 CONTRE-INDICATIONS

- LATISSE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Sans objet.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Le recours à un dispositif et à une procédure d'administration spéciaux est recommandé pour administrer la bonne dose de LATISSE une fois par soir. On procède en ajoutant UNE SEULE goutte de la solution médicamenteuse sur un applicateur spécial à l'aide duquel on applique le médicament sur le bord de la paupière supérieure de l'œil, en suivant la procédure d'administration recommandée. Voir **4.4 Administration**. Ainsi, seule une petite fraction de la solution déposée sur l'applicateur / le dispositif est effectivement administré chaque jour sur la partie dermique du bord de la paupière supérieure de chaque œil. La procédure d'administration recommandée doit être suivie étroitement de manière à ce que la dose recommandée soit bien appliquée. Voir **4.4 Administration**.
- Les applications supplémentaires de LATISSE ne stimuleront pas davantage la croissance des cils et peuvent augmenter le risque d'effets indésirables. Voir **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**.

- Après l'arrêt du traitement, la croissance des cils devrait reprendre graduellement le rythme qu'elle avait avant le traitement.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

LATISSE est conçu pour être administré par voie topique cutanée sur le bord de la paupière supérieure.

Bien démaquiller et nettoyer le visage, et retirer les lentilles cornéennes. Le soir, déposer une SEULE goutte de solution LATISSE sur un applicateur stérile jetable fourni avec le produit et l'appliquer de façon égale le long de la peau du bord de la paupière supérieure, à la base des cils. La base des cils sur le bord de la paupière supérieure devrait être légèrement humide, mais le liquide ne doit pas couler. Éponger tout excès de solution qui pourrait couler à l'extérieur de la limite de la paupière supérieure à l'aide d'un papier-mouchoir ou d'une serviette absorbante. Jeter l'applicateur après une utilisation et répéter les étapes pour l'autre paupière supérieure à l'aide d'un NOUVEL applicateur stérile.

- Ne pas appliquer LATISSE directement dans l'œil.
- Ne pas ajouter plus d'une goutte sur l'applicateur.
- Éponger tout excès de solution à l'extérieur de la limite de la paupière supérieure à l'aide d'un papier-mouchoir ou de tout autre matériau absorbant.
- Ne pas administrer le médicament plus d'une fois par jour.
- Ne pas appliquer LATISSE sur la paupière inférieure.
- Ne pas utiliser le même applicateur sur plus d'un œil.
- Ne pas réutiliser les applicateurs.
- Ne pas modifier l'applicateur de quelque manière que ce soit.
- N'employer aucun autre type d'applicateur ou de brosse pour l'application de LATISSE.

Veuillez consulter la section intitulée **Comment LATISSE s'administre-t-il** dans la partie **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**.

4.5 Dose omise

En cas d'oubli d'une dose, il faut recommander au patient de simplement prendre la dose suivante le lendemain, selon l'horaire habituel.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucunes données sur le surdosage de la solution topique LATISSE chez l'humain. En cas de surdosage à LATISSE, le traitement vise à soulager les symptômes. Si LATISSE est ingéré accidentellement les informations suivantes peuvent être utiles : au cours d'études menées chez la souris et le rat, des doses administrées par voie orale (par gavage) allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont

entraîné aucune toxicité. Cette dose, exprimée en mg/m², est au moins 165 fois supérieure à la quantité de bimatoprost à laquelle serait exposé un enfant de 10 kg s'il devait ingérer de manière accidentelle le contenu d'un flacon de LATISSE de 3 mL.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Solution à 0,03% p/v	chlorure de benzalkonium à 0,05 mg/mL comme agent de conservation, acide citrique monohydrate, eau purifiée, chlorure de sodium et phosphate de sodium dibasique heptahydraté. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

LATISSE est présenté en flacon compte-goutte avec embout en polyéthylène basse densité blanc opaque muni d'un capuchon en polystyrène turquoise.

LATISSE est disponible dans les formats d'emballage suivants :

- flacon contenant 1,5 mL de solution stérile, accompagné de 40 applicateurs stériles jetables conditionnés individuellement dans un emballage alvéolé. Ces deux éléments, comprenant la solution et les applicateurs, sont réunis dans une boîte de type pochette;
- flacon de 5 mL contenant 3 mL de solution stérile, accompagné de 60 applicateurs stériles jetables conditionnés individuellement dans un emballage alvéolé. Ces deux éléments, comprenant la solution et les applicateurs, sont réunis dans une boîte de type pochette;
- flacon contenant 3 mL de solution stérile, accompagné de 80 applicateurs stériles jetables conditionnés individuellement dans un emballage alvéolé. Ces deux éléments, comprenant la solution et les applicateurs, sont réunis dans une boîte de type pochette;
- flacon de 5 mL contenant 5 mL de solution stérile, accompagné de 140 applicateurs stériles jetables conditionnés individuellement dans un emballage alvéolé. Ces deux éléments, comprenant la solution et les applicateurs, sont réunis dans une boîte de type pochette.

LATISSE est une solution limpide, incolore, isotonique, tamponnée, avec agent de conservation et stérile ayant un pH de 7,3 ± 0,5 et une osmolalité d'environ 290 mOsmol/kg.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients traités à LATISSE doivent être informés du risque d'augmentation de la pigmentation de l'iris (PI).

Cancérogène et mutagène

Le bimatoprost ne s'est révélé ni carcinogène ni mutagène chez l'animal et dans les études in vitro. Voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme dans le cas de tout médicament ophtalmique, si la vision devient temporairement floue après l'application de la solution sur les cils de la paupière supérieure, le patient doit attendre que sa vision s'améliore avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

LATISSE n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et, par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le médicament chez ces patients.

Fonction visuelle

Pigmentation de l'iris :

Les produits contenant du bimatoprost, notamment la solution ophtalmique LUMIGAN et LATISSE, ont été associés à une PI. Voir **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**. L'expérience clinique des produits contenant du bimatoprost indique qu'une modification de la couleur de l'iris peut ne pas être observable pendant des semaines, voire des mois, ou même plus longtemps, bien que certains rapports en fassent état avec une durée de traitement plus courte. Les causes associées ne sont pas connues. Voir **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**.

Généralement, dans les cas de PI associée au bimatoprost, la pigmentation brune accrue autour de la pupille s'étend de façon concentrique vers la périphérie de l'iris et peut affecter l'ensemble de l'iris. La modification de couleur peut ne pas être symétrique dans l'iris d'un même œil ou dans les iris des deux yeux. Des taches plus foncées ou brunes ont été signalées dans quelques-uns des cas observés après la commercialisation de LATISSE. Voir **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**. La PI provoquée par le bimatoprost est très probablement permanente. En cas de PI, il faut cesser le traitement à LATISSE.

L'exposition globale au bimatoprost étant considérablement plus faible avec LATISSE qu'avec la solution ophtalmique LUMIGAN, dans les conditions d'utilisation approuvées, le risque de PI associé à LATISSE devrait être très faible comparativement au risque associé à l'utilisation de LUMIGAN. Cependant, des cas de PI plus nombreux que prévu ont été signalés chez des patients traités à LATISSE. Comme une utilisation inappropriée du médicament peut jouer un rôle dans l'augmentation du risque de PI chez les patients utilisant LATISSE, il est important d'insister sur la bonne façon d'utiliser le produit et de conseiller aux patients d'employer LATISSE en suivant la procédure d'administration spécialisée. Voir **4.4 Administration**.

Contamination de LATISSE ou de ses applicateurs :

L'embout du flacon de LATISSE ne doit pas entrer en contact avec l'œil, les structures avoisinantes, les doigts ni toute autre surface pour éviter une lésion oculaire ou la contamination de la solution. Il est important d'appliquer la solution LATISSE selon les directives d'utilisation, en déposant une goutte sur l'applicateur à usage unique pour un seul œil. Chaque applicateur stérile qui accompagne la solution doit être utilisé pour un seul œil puis jeté, car la réutilisation de l'applicateur augmente le risque de contamination et d'infection. On a signalé des cas de kératite bactérienne associée à l'utilisation de

flacon multidoses de produits ophtalmiques topiques. Veuillez consulter la section intitulée **Comment LATISSE s'administre-t-il** dans la partie **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**.

Effets sur la pression intra-oculaire :

La solution ophtalmique de bimatoprost (LUMIGAN) diminue la pression intra-oculaire (PIO) lorsqu'elle est instillée directement dans l'œil des patients atteints d'hypertension intra-oculaire. Pendant les essais cliniques, LATISSE a diminué la PIO chez les patients qui n'étaient pas atteints d'hypertension intra-oculaire, mais l'ampleur de la diminution ne soulevait aucune inquiétude sur le plan clinique.

Dans les études sur l'hypertension oculaire menées avec LUMIGAN, il a été démontré que l'exposition de l'œil à plus d'une dose quotidienne de bimatoprost peut diminuer l'effet hypotensif sur la pression intra-oculaire. Chez les patients qui utilisent LUMIGAN ou d'autres analogues de prostaglandine pour le traitement de l'hypertension intra-oculaire, l'administration concomitante de LATISSE peut nuire à l'obtention de la diminution recherchée de la PIO. Les patients qui utilisent un analogue de prostaglandine, notamment LUMIGAN, pour diminuer la PIO ne doivent pas employer LATISSE sans avoir consulté leur médecin au préalable. De plus, ils doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler toute modification de leur pression intra-oculaire.

Inflammation intra-oculaire :

La solution LATISSE doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'une inflammation intra-oculaire active (p. ex., uvéite) à cause du risque d'exacerbation de l'inflammation.

Œdème maculaire :

Des cas d'œdème maculaire, y compris d'œdème maculaire de type cystoïde, ont été signalés pendant le traitement par une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % (LUMIGAN) contre l'hypertension intra-oculaire. LATISSE 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.

Utilisation avec les lentilles cornéennes :

Les lentilles cornéennes doivent être retirées avant l'application de LATISSE et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Les patients doivent être informés que LATISSE contient du chlorure de benzalkonium, lequel peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples.

Fonction rénale

LATISSE n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale et, par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le médicament chez ces patients.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Le bimatoprost n'a pas altéré la fertilité chez les rats mâles et femelles à des doses pouvant atteindre 0,6 mg/kg/jour (environ 103 fois l'exposition humaine selon l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations sanguines obtenue après l'administration par voie ophtalmique).

Appareil cutané

Croissance de poils à l'extérieur de la zone traitée :

Il est possible que des poils poussent dans des zones où LATISSE entre en contact de façon répétée avec la surface de la peau. Il est important d'appliquer LATISSE uniquement sur la peau située sur le bord de la paupière supérieure, à la base des cils, à l'aide d'un applicateur stérile qui accompagne la solution et d'essuyer soigneusement tout excédent de LATISSE sur le bord de la paupière pour éviter que la solution ne coule sur les joues ou sur d'autres zones de la peau.

Pigmentation des paupières :

Le bimatoprost a été associé à une modification pigmentaire (assombrissement) des tissus pigmentés périorbitaires et des cils. Cette augmentation de la pigmentation devrait persister pendant toute la période d'administration du bimatoprost, mais elle a été décrite comme un phénomène réversible à l'arrêt du traitement chez la plupart des patients.

Les modifications pigmentaires (assombrissement) des paupières observées chez les patients ayant reçu LUMIGAN pendant les essais cliniques étaient périorbitaires, alors que les modifications signalées pendant les essais cliniques sur l'administration de LATISSE étaient limitées à la zone d'application ciblée (paupière supérieure) et survenaient moins souvent.

Patients n'ayant pas de cils visibles – alopécie :

L'efficacité et l'innocuité de LATISSE n'ont pas été étudiées chez les patients n'ayant pas de cils visibles en raison d'une maladie ou affection systémique sous-jacente (p. ex., pelade décalvante ou trichotillomanie) ou d'une alopécie médicamenteuse (p. ex., anticancéreux cytotoxiques). Il est recommandé de prendre en charge de façon appropriée la maladie ou l'affection systémique sous-jacente avant d'envisager le traitement à LATISSE.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

Dans le cadre d'études sur le développement embryonnaire et fœtal des souris et des rates gravides, l'administration par voie orale de doses de bimatoprost au moins 33 fois ou 97 fois supérieures, respectivement, à l'exposition humaine (ASC) après l'administration de LUMIGAN par voie ophtalmique a provoqué des avortements.

Des signes de toxicité maternelle et une diminution du poids corporel des rats ont été observés lorsque les rates ont reçu par voie orale des doses au moins 41 fois supérieures à l'exposition humaine (ASC) après l'administration de LUMIGAN par voie ophtalmique. Voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**.

Comme la dose clinique de LATISSE est très inférieure à celle de LUMIGAN, les marges de sécurité thérapeutique ci-dessus en ce qui concerne les toxicités maternelle et embryonnaire ou fœtale devraient être plus grandes dans le cas de LATISSE.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le bimatoprost est excrété dans le lait humain même si, dans les études menées chez l'animal, il a été démontré que le bimatoprost est excrété dans le lait maternel. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait humain, et compte tenu du rapport bénéfice/risque, on recommande la prudence au moment d'administrer LATISSE à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

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 à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par excipient et menée en groupes parallèles d'une durée de 4 mois (étude 192024-032), la plupart des effets indésirables observés étaient de nature oculaire et se sont révélés légers ou modérés et sans gravité.

Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les patients recevant LATISSE étaient un prurit, une hyperémie conjonctivale, une hyperpigmentation de la peau, une irritation oculaire, des symptômes de sécheresse oculaire et un érythème de la paupière. Ces effets se sont manifestés chez moins de 4 % des patients (voir le [Tableau 2](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Dans l'étude clinique (192024-032), 278 patients atteints d'hypotrichose, mais par ailleurs en santé (sans maladie oculaire ou systémique), ont été traités à LATISSE pendant quatre mois. Après le traitement, les patients (n = 251) ont participé à un suivi d'une durée de 4 semaines.

Le [Tableau 2](#) présente les effets indésirables observés chez plus de 1 % des patients participant à l'étude 192024-032.

Tableau 2 – Nombre (%) d'effets indésirables observés chez plus de 1 % des patients pendant les périodes de traitement et de suivi (étude 192024-032)

	LATISSE n = 137 (%)	Excipient n = 141 (%)
Troubles oculaires		
Prurit oculaire	5 (3,6)	1 (0,7)
Hyperémie conjonctivale ^a	5 (3,6)	0 (0,0)
Irritation oculaire	3 (2,2)	2 (1,4)
Sécheresse oculaire	3 (2,2)	1 (0,7)
Érythème de la paupière	3 (2,2)	1 (0,7)
Troubles du système immunitaire		
Allergie saisonnière	2 (1,5)	0 (0,0)
Infections et infestations		
Sinusite	2 (1,5)	2 (1,4)
Grippe	2 (1,5)	0 (0,0)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et polypes)		
Papillome palpébral	2 (1,5)	0 (0,0)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Hyperpigmentation de la peau	4 (2,9)	1 (0,7)
Dermatite de contact	2 (1,5)	0 (0,0)
^a Hyperémie conjonctivale a été le seul terme privilégié signalé par une proportion significativement plus élevée de patients, sur le plan statistique, dans le groupe recevant le bimatoprost que dans celui recevant l'excipient.		

Globalement, pour l'ensemble de l'étude, 40,1% (55/137) des patients du groupe recevant le bimatoprost et 29,1% (41/141) des patients recevant l'excipient ont signalé au moins un effet indésirable, une différence qui n'était pas significative sur le plan statistique. Quatre patients dans chaque groupe de traitement ont abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables qui ont incité les 4 patients du groupe recevant l'excipient à abandonner l'étude étaient un lymphome, un érythème de la paupière, une hémorragie conjonctivale (tous légers à modérés) et une hypotension intra-oculaire (grave). Les effets indésirables qui ont incité les 4 patients du groupe recevant le bimatoprost à abandonner l'étude étaient un eczéma, une sécheresse oculaire, une inflammation oculaire et une dermatite de contact, tous légers à modérés. Tous les effets indésirables persistaient au moment de l'abandon, sauf l'eczéma de contact qui avait disparu sans laisser de séquelles. L'investigateur a estimé que l'inflammation oculaire n'était pas un effet indésirable lié au traitement.

Les effets indésirables signalés à la suite de l'administration de la solution ophtalmique de bimatoprost (LUMIGAN) pour diminuer la pression intra-oculaire étaient les suivants : sécheresse oculaire, troubles

de la vision, sensation de brûlure dans l'œil, sensation de corps étranger, douleur oculaire, blépharite, cataracte, kératite ponctuée superficielle, écoulement oculaire, larmoiement, photophobie, conjonctivite allergique, asthénopie, augmentation de la pigmentation de l'iris, œdème conjonctival, hyperémie conjonctivale, œdème maculaire, œdème palpébral, érythème périorbitaire, croissance anormale des poils, iritis, approfondissement du sillon palpébral, énoptalmie, infections (rhumes et infections des voies respiratoires supérieures, principalement), hypertension, céphalée, étourdissements, nausées, asthénie, prurit oculaire, prurit de la paupière, irritation oculaire, érythème de la paupière, pigmentation blépharique.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les études cliniques ont montré une augmentation de la PI chez des patients atteints de glaucome traités par des produits ophtalmiques contenant du bimatoprost. Dans les essais cliniques, la fréquence de la PI associée à LUMIGAN à 0,03 % et à LUMIGAN à 0,01 % était de 1,5 % et de 0,05 %, respectivement. Compte tenu du fait que la PI associée à LUMIGAN est liée à la dose et que la dose de bimatoprost administrée quotidiennement aux patients traités à LATISSE représente seulement environ 5 % de celle de LUMIGAN à 0,03 %, le risque de PI associé à LATISSE devrait être très faible. Cependant, pendant la phase suivant la commercialisation du produit, des cas de PI associée à l'utilisation de LATISSE ont été signalés. Voir **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**.

Dans le cas de LUMIGAN, les effets indésirables de nature oculaire suivants ont été observés chez moins de 1 % des patients : blépharospasme, œdème de la paupière, chalazion, œdème oculaire, orgelet, enflure de la conjonctive, folliculose de la conjonctive, douleur de la paupière, iritis (inflammation oculaire), kératite, perte de champ visuel, corps flottants du vitré.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Sans objet.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

LATISSE – En plus de ceux qui ont été observés pendant les essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été signalés dans la pratique clinique après la commercialisation de LATISSE. Comme le signalement des effets indésirables après la commercialisation du produit se fait de manière volontaire et provient d'une population dont on ne connaît pas l'effectif, il n'est pas possible d'estimer avec précision la fréquence de ces effets.

Troubles oculaires : blépharite, écoulement oculaire, douleur oculaire, œdème oculaire, œdème palpébral, irritation de la paupière, douleur de la paupière, prurit de la paupière, sensation de corps étranger dans les yeux, augmentation du larmoiement, hyperpigmentation de l'iris, changements périorbitaires et de la paupière associés à un resserrement de la peau et à une atrophie de la graisse dans la zone périorbitaire entraînant un creusement du sillon palpébral et une ptose palpébrale, exfoliation cutanée de la paupière et (ou) de la zone périorbitaire, vision trouble

Il est clair que les niveaux d'exposition au bimatoprost observés avec LATISSE représentent une fraction de ceux observés avec LUMIGAN administré pour traiter le glaucome, lorsqu'il est administré dans les conditions recommandées; néanmoins, des cas de PI ont été observés chez des patients traités à LATISSE. En outre, le taux de PI signalé après la commercialisation de LATISSE est plus élevé que celui observé avec LUMIGAN. Bien que la raison exacte des différences observées ne soit pas évidente, une

administration inadéquate et des doses excessives de LATISSE peuvent se solder par une augmentation des cas de PI. Voir **4.4 Administration**.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité (réaction allergique systémique), hypersensibilité (réaction allergique locale)

Troubles du système nerveux : céphalées

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : sensation de brûlure (paupière), sécheresse de la peau de la paupière et / ou région périoculaire, érythème périorbitaire, croissance anormale des poils, orgelet, madarosis (perte temporaire de quelques cils à des sections entières de cils), éruption cutanée (notamment maculaire, érythémateuse ou prurigineuse limitée aux paupières et à la région périorbitaire), dyschromie cutanée (périorbitaire), trichiasis, trichorrhexie (rupture temporaire des cils)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été menée. Toutefois, aucune interaction médicament-médicament n'est prévue chez l'humain puisque les concentrations de bimatoprost dans l'organisme sont extrêmement faibles (inférieures à 0,2 ng/mL) après l'administration répétée de doses dans les yeux. De plus, les voies du métabolisme et de l'excrétion sont multiples. L'administration de LATISSE par voie topique cutanée devrait entraîner des concentrations plus faibles du médicament dans l'organisme que l'administration par voie topique ophtalmique.

Dans les études sur l'hypertension oculaire menées avec LUMIGAN, il a été démontré que l'exposition de l'œil à plus d'une dose quotidienne de bimatoprost peut diminuer l'effet hypotensif sur la PIO. Chez les patients qui utilisent LUMIGAN ou d'autres analogues de prostaglandine pour le traitement de l'hypertension intra-oculaire, l'administration concomitante de LATISSE peut nuire à l'obtention de la diminution recherchée de la PIO. Les patients qui utilisent un analogue de prostaglandine, notamment LUMIGAN, pour diminuer la PIO ne doivent pas employer LATISSE sans avoir consulté leur médecin au préalable. De plus, ils doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler toute modification de leur PIO. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le bimatoprost est un analogue de prostamide synthétique structurellement relié à la prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) 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. LATISSE ne présente aucune activité pharmacologique significative aux récepteurs de prostaglandines connus ni aucune activité utérotonique ou mitogénique.

Bien que le mode d'action précis du médicament ne soit pas parfaitement compris, on croit que la croissance des cils découle de l'augmentation de la durée de la phase anagène ou de croissance du poil : l'épaisseur et la densité accrues des cils seraient le résultat de l'augmentation de la durée de la phase anagène et leur assombrissement, le résultat de la stimulation de la production de pigment (mélanine) dans les follicules pileux. L'effet général du médicament se traduit par une longueur, une épaisseur et un assombrissement accrus des cils (visibilité).

10.2 Pharmacodynamie

L'administration quotidienne (une fois par jour) de solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % pendant 14 jours dans les yeux de souris a entraîné une augmentation significative du nombre de cils, sans aucun signe d'inflammation ou d'hyperplasie ni autres effets indésirables. La solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % a également augmenté la longueur et l'épaisseur des cils des souris. D'autres études réalisées chez des macaques de Buffon ayant une pression intra-oculaire normale ou une hypertension oculaire provoquée par le laser ont montré que le bimatoprost peut diminuer la pression intra-oculaire lorsqu'il est appliqué sur l'œil. Des études de cinq jours chez les singes ayant une pression intra-oculaire normale et des études d'une journée chez les singes ayant une hypotension oculaire ont montré que l'administration d'une dose de bimatoprost à 0,001 % pouvait diminuer de manière significative la pression intra-oculaire. Des études de cinq jours effectuées chez des chiens Beagle ayant une pression intra-oculaire normale ont confirmé le pouvoir hypotensif du bimatoprost à une concentration variant de 0,001 à 0,1 % lorsqu'il est administré une ou deux fois par jour.

Le bimatoprost n'a pas modifié le diamètre de la pupille chez le singe à la concentration de 0,1 %, contrairement aux observations faites dans des études chez le chien Beagle, où des concentrations variant de 0,001 à 0,1 % ont produit un myosis.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 3 – Résumé des valeurs moyennes des paramètres pharmaceutiques du bimatoprost après l'administration par voie ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % une fois par jour dans chaque œil de sujets en bonne santé pendant 2 semaines

Jour de prélèvement	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC (ng•h/mL) ^a
1	0,0864	0,105	0,1024
7	0,0721	0,131	0,0742
14	0,0822	0,107	0,0960

^a L'ASC correspond à l'ASC_{0-∞} le 1^{er} jour et à l'ASC_{0-24 h} les 7^e et 14^e jours.

Après l'administration d'une goutte de solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % une fois par jour dans les deux yeux de 15 volontaires en bonne santé, le taux sanguin de bimatoprost a atteint son maximum 10 minutes après la prise, puis était sous le seuil de détection (0,025 ng/mL) chez la plupart des participants 1,5 heure après l'administration du médicament.

L'exposition générale après une application oculaire répétée est faible. L'état d'équilibre a été atteint après l'administration d'une goutte de solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % une fois par jour dans les deux yeux pendant une semaine.

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

On n'a noté aucune accumulation générale du médicament avec le temps, au schéma posologique recommandé (une fois par jour). La concentration sanguine moyenne se situait autour de 0,08 ng/mL après 12 mois d'administration une ou deux fois par jour. La posologie unique quotidienne correspondait à une exposition totale de 6,13 mg (une goutte de 28 µL dans chaque œil une fois par jour pendant 12 mois) ou de 0,00028 mg/kg/jour pour une personne de 60 kg pendant 12 mois.

Absorption

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

On a mesuré les concentrations sanguines de bimatoprost chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire admis dans deux études de phase III portant sur l'innocuité et l'efficacité du médicament (administration unique quotidienne n = 88 ou biquotidienne n = 89). Les échantillons ont été prélevés environ 5 minutes après la dose du soir pendant la période de traitement de 3 mois. Les concentrations sanguines de bimatoprost étaient comparables à celles obtenues chez les personnes en bonne santé et on n'a noté aucune accumulation significative du médicament avec le temps. Le métabolite acide C-1 (AGN 191522) ne se trouvait généralement pas en quantité mesurable dans les échantillons de sang provenant de ces études.

Dans les études de phase III portant sur LUMIGAN, la pharmacovigilance thérapeutique a montré que dans une étude, le groupe de patients âgés présentait une plus forte concentration du médicament dans le sang; toutefois, cette situation n'a pas été observée dans la deuxième étude de phase III.

On n'a noté aucune accumulation générale significative de bimatoprost après l'administration 2 fois par jour pendant 7 jours chez les jeunes patients (18 à 44 ans, moyenne = 28,5) ni chez les patients âgés (65 à 80 ans, moyenne = 71,0). Le bimatoprost apparaissait rapidement dans le sang dans les deux groupes d'âge et sa concentration diminuait sous la quantité minimale 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 de doses répétées (124 et 213 %, respectivement). La valeur moyenne de l'ASC_{0-24h} observée chez les personnes âgées (0,0634 ng•h/mL) était statistiquement plus élevée que celle observée chez les 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 est présent 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 glycuconjugaison pour former divers métabolites. Les études effectuées sur des microsomes hépatiques humains et sur des isoenzymes P450 recombinants humains ont permis de déterminer que l'isoenzyme CYP 3A4 est l'une des enzymes responsables du métabolisme du bimatoprost chez l'humain. Toutefois, puisque de multiples enzymes et de nombreuses voies métaboliques participent à la biotransformation du bimatoprost, aucune interaction médicament-médicament significative n'est prévue.

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

Élimination

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

- **Personnes âgées :** 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 bimatoprost avait un profil d'efficacité et d'innocuité similaire chez les patients jeunes (< 65 ans) et âgés qui participaient aux essais cliniques.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

LATISSE doit être conservé dans le flacon d'origine, à une température comprise entre 2° et 25 °C. Jeter la solution non utilisée à la fin du traitement.

Gardez hors de la portée et la vue des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

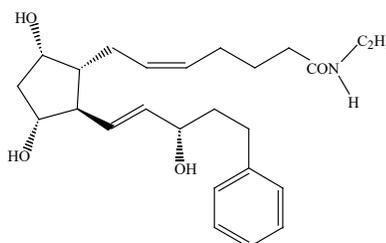
Il n'y a aucune particularité de manipulation du produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	bimatoprost
Nom chimique :	(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-5-phénylpent-1-ényl]cyclopentyl]-N-éthylhept-5-énamide
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₂₅ H ₃₇ NO ₄ et 415,58
Formule développée :	



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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Traitement de l'hypotrichose des cils

Tableau 4 – Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques sur le traitement de l'hypotrichose des cils

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Participants (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe
192024-032	Étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par excipient et menée en groupes parallèles	Bimatoprost à 0,03 % 1 f.p.j. Excipient 1 f.p.j. Une goutte était déposée sur l'applicateur spécial puis appliquée sur le bord de la paupière supérieure une fois par jour. Tout liquide ayant coulé devait être épongé. 4 mois	278 en tout : BIM : n = 137 Excipient : n = 141	49,8 (22 - 78)	F = 270 H = 8

Les deux groupes de traitement étaient comparables au début de l'étude, aucune différence statistiquement significative n'ayant été observée sur le plan démographique. Globalement, l'âge moyen des patients était de 49,8 ans (tranche d'âge de 22 à 78 ans). La majorité de la population était de sexe féminin (97,1 %) et de race blanche (80,9 %). La majorité des patients avaient des iris de couleur claire (60,1 %). En ce qui concerne les critères d'inclusion, tous les participants se conformaient à l'échelle GEA (Global Eyelash Assessment) au début de l'étude, ayant obtenu une cote de 1 (20,1 %) ou de 2 (79,9 %). De plus, la distribution des cotes obtenues sur cette échelle était similaire dans les deux groupes de traitement. Aucun des patients des deux groupes de traitement n'a obtenu une cote de 3 (marqué) ou de 4 (très marqué) sur l'échelle GEA au début de l'étude.

Les patients n'ayant pas de cils visibles en raison d'une maladie ou affection systémique sous-jacente (p. ex., pelade décalvante ou trichotillomanie) ou d'une alopécie médicamenteuse (p. ex., anticancéreux cytotoxiques) étaient exclus de l'étude. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Résultats de l'étude sur le traitement de l'hypotrichose des cils

Les effets de la solution LATISSE sur la visibilité globale des cils ont été évalués dans une étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire contrôlée par excipient et menée en groupes parallèles auprès de 278 patients adultes pendant une période de traitement de quatre mois. Le paramètre d'efficacité primaire de cette étude était la proportion de patients ayant présenté une augmentation de la visibilité globale des cils, mesurée par une augmentation d'au moins 1 point sur l'échelle GEA (Global Eyelash Assessment) de 4 points, entre le début de l'étude et la fin de la période de traitement (16^e semaine). LATISSE s'est révélé plus efficace que l'excipient pour améliorer la cote obtenue sur l'échelle GEA, des différences significatives sur le plan statistique ayant été observées à la 8^e, à la 12^e et à la 16^e semaine (paramètre d'évaluation primaire) de traitement.

La proportion de patients qui ont présenté une amélioration d'au moins 1 point sur l'échelle GEA était significativement différente sur le plan statistique de la proportion de patients recevant l'excipient qui ont présenté la même amélioration entre la 8^e semaine de traitement et la fin du traitement (16^e semaine, paramètre d'évaluation) (voir le **Tableau 5**).

L'échelle GEA est une échelle de 4 points qui comporte des photos représentant chaque point ainsi que les cotes « minimale », « modérée », « marquée » et « très marquée ». Grâce à son guide photonumérique (avec photos), l'échelle GEA permet aux cliniciens d'attribuer l'une de ces quatre cotes aux patients pour évaluer la visibilité globale de leurs cils. Pour utiliser cet outil, l'investigateur évalue les cils des deux yeux du patient dans le cadre d'une évaluation en direct et attribue une cote fondée sur la comparaison entre les cils du patient et le guide photonumérique.

Tableau 5 – Nombre (%) de patients ayant présenté une augmentation d'au moins 1 point par rapport au début de l'étude sur l'échelle GEA, pendant et après le traitement (population analysée selon le PVT)

Visite ^a	LATISSE n = 137 n (%)	Excipient n = 141 n (%)	p ^b
1 ^{re} semaine	7 (5,1 %)	3 (2,1 %)	0,2124 ^c
4 ^e semaine	20 (14,6 %)	11 (7,8 %)	0,0719
8 ^e semaine	69 (50,4 %)	21 (14,9 %)	< 0,0001
12 ^e semaine	95 (69,3 %)	28 (19,9 %)	< 0,0001
16 ^e semaine (paramètre d'évaluation primaire)	107 (78,1 %)	26 (18,4 %)	< 0,0001
20 ^e semaine (phase de suivi après le traitement)	103 (78,6 %)	27 (21/4)	< 0,0001

^a La technique de la dernière observation reportée (LOCF) a été utilisée de la 1^{re} à la 16^e semaine et l'analyse effectuée à la 20^e semaine était fondée uniquement sur les cas observés.
^b Les valeurs de p sont fondées sur le test du khi carré de Pearson et le test exact de Fisher si au moins 25 % des cellules ont la taille prévue inférieure à 5.
^c Le test exact de Fisher a été effectué.

Dans cette étude, l'effet de la solution LATISSE sur la longueur, l'épaisseur et l'assombrissement des cils des patients a également été évalué. À la 8^e semaine, l'amélioration de la croissance des cils par rapport au début de l'étude mesurée par l'analyse d'une image numérique (nombre de pixels) permettant d'évaluer la longueur, la densité et l'épaisseur ainsi que l'assombrissement des cils était significativement plus marquée sur le plan statistique dans le groupe recevant le bimatoprost.

Après l'arrêt du traitement, la croissance des cils devrait reprendre le rythme qu'elle avait avant le traitement.

Les paramètres d'évaluation secondaires sont présentés dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 – Amélioration de la croissance des cils par rapport au début de l'étude mesurée par l'analyse d'une image numérique permettant d'évaluer la longueur, la densité et l'épaisseur ainsi que l'assombrissement des cils (population analysée selon le PVT)

Paramètre d'efficacité à la 16 ^e semaine (variation moyenne par rapport aux valeurs de départ)	LATISSE	Excipient	<i>p</i>
Longueur des cils (mm; augmentation en %; pixels*)	n = 137 1,39; 25 %; 51,63	n = 141 0,11; 2 %; 4,19	< 0,0001
Densité / épaisseur (mm ² ; augmentation en %; pixels*)	n = 136 0,71; 106 %; 12,21	n = 136 0,06; 12 %; 1,10	< 0,0001
Assombrissement des cils (intensité**; augmentation de l'assombrissement en %)	n = 135 - 20,15; - 18 %	n = 138 - 3,57; - 3 %	< 0,0001
*1 pixel correspond à environ 0,027 mm ** une valeur négative représente un assombrissement des cils			

La période de traitement de 16 semaines a été suivie d'une période de 4 semaines pendant laquelle les effets du bimatoprost sur l'augmentation de la visibilité, de la longueur, de l'épaisseur et de l'assombrissement des cils se sont maintenus de façon significative sur le plan statistique ($p < 0,0001$ dans tous les cas). L'effet à plus long terme de l'arrêt du traitement n'a pas été évalué. L'effet sur la croissance des cils est probablement réversible après l'arrêt du traitement à plus long terme.

L'évaluation des patients qui ont présenté une augmentation de 2 points sur l'échelle GEA de 4 points entre le début de l'étude et la fin de la période de traitement (16^e semaine) a révélé que LATISSE était plus efficace que l'excipient pour améliorer la cote obtenue sur l'échelle GEA, des différences significatives sur le plan statistique ayant été observées à la 12^e et à la 16^e semaine (paramètre d'évaluation primaire) de traitement.

Tableau 7 – Nombre (%) de patients ayant présenté une augmentation d'au moins 2 points par rapport au début de l'étude sur l'échelle GEA de 4 points, pendant et après le traitement (population analysée selon le PVT)

Visite ^a	Bimatoprost à 0,03 % (n = 137)	Excipient (n = 141)	p ^b
1 ^{re} semaine	0/137 (0,0)	0/141 (0,0)	S/O
4 ^e semaine	0/137 (0,0)	0/141 (0,0)	S/O
8 ^e semaine	5/137 (3,6)	1/141 (0,7)	0,1164 ^c
12 ^e semaine	28/137 (20,4)	1/141 (0,7)	< 0,0001
16 ^e semaine	45/137 (32,8)	2/141 (1,4)	< 0,0001
20 ^e semaine	49/131 (37,4)	4/126 (3,2)	< 0,0001

S/O : Sans objet
Remarque : Les résumés de la 1^{re} à la 16^e semaine concernent la population analysée selon le PVT pendant la période de traitement et celui de la 20^e semaine concerne la période suivant le traitement.
^a La technique de la dernière observation reportée (LOCF) a été utilisée de la 1^{re} à la 16^e semaine et l'analyse effectuée à la 20^e semaine était fondée uniquement sur les cas observés.
^b Les valeurs de p sont fondées sur le test du khi carré de Pearson et le test exact de Fisher si au moins 25 % des cellules ont la taille prévue inférieure à 5.
^c Le test exact de Fisher a été effectué.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement sur la microbiologie n'est exigé pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : La toxicité aiguë du bimatoprost a été évaluée au cours d'études portant sur l'administration de doses uniques 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 Dutch-Belted lorsqu'une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % ou à 0,1 % a été instillée dans l'œil une ou deux fois par jour pendant 6 mois. La dose la plus forte (0,1 % deux fois par jour) a entraîné une exposition générale au médicament 53 fois supérieure à celle observée chez l'humain au cours d'un traitement par 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 lorsqu'une solution ophtalmique de bimatoprost à 0,03 % ou à 0,1 % a été instillée dans l'œil une ou deux fois par jour pendant 1 an. Une augmentation de la pigmentation de l'iris a été notée chez certains animaux dans tous les groupes traités. La pigmentation n'était associée à aucune augmentation du nombre de mélanocytes. Il semble que le mécanisme lié à l'augmentation de la pigmentation de l'iris soit causé par une stimulation de la production de mélanine dans les mélanocytes

et non par une augmentation du nombre de mélanocytes. On a également observé des effets périoculaires réversibles liés à la dose qui se manifestaient par un sillon supérieur et (ou) inférieur proéminent et un élargissement de la fente palpébrale de l'œil traité. Aucun changement fonctionnel ou microscopique associé aux modifications périoculaires n'a été noté. La dose la plus forte (0,1 % deux fois par jour) a entraîné une exposition générale au médicament au moins 65 fois supérieure à celle observée chez l'humain au cours d'un traitement par 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 étant de 21 mcg dans une goutte de 35 µL administrée une fois par jour dans les deux yeux – la dose n'est pas basée sur la goutte de 28 µL utilisée dans les études de phase III portant sur LUMIGAN.)

On n'a noté aucun effet chez les souris qui ont reçu 4 mg/kg/jour de bimatoprost par voie orale pendant 3 mois. Cette dose a entraîné une exposition générale au moins 149 fois supérieure à celle observée chez l'humain après l'administration topique par voie ophtalmique. Les souris femelles qui ont reçu des 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 seulement chez les souris, et à une dose dépassant de loin l'exposition humaine après l'administration par voie ophtalmique (460 fois plus élevée).

On a observé une augmentation des taux sériques de transaminase glutamique-oxaloacétique et de transaminase glutamique-pyruvique (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 à la dose clinique chez l'humain après l'administration topique par voie ophtalmique. 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 jusqu'à 2 800 et 14 000 fois supérieures, respectivement, à celles obtenues chez les humains recevant des doses de bimatoprost administrées par voie topique dans les yeux (une goutte de bimatoprost à 0,03 % dans chaque œil, une fois par jour pendant 2 semaines).

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 au médicament 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.

Comme les molécules qui ont un poids moléculaire et un logP comparables à ceux du bimatoprost ne pénètrent que faiblement dans la peau de la paupière (à un taux d'environ 1,5 %), l'exposition générale après l'application par voie cutanée de bimatoprost à 0,03 % sur le bord de la paupière supérieure ne devrait pas dépasser celle obtenue après l'administration par voie ophtalmique chez l'humain. De plus, la quantité de produit — et, par conséquent, la dose — administrée sur la paupière par application locale cutanée est plus faible que la dose administrée dans l'œil par voie ophtalmique.

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 à 291 fois l'exposition humaine obtenue après l'administration par voie ophtalmique, selon l'ASC des concentrations sanguines) pendant 104 semaines.

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

Étude de mutagénicité sur des souches de *Salmonella* et de *Escherichia coli* :

Le bimatoprost a été analysé dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) sur les souches TA98, TA100, TA 1535 et TA1537 de *S. typhimurium* et les souches WP2 uvrA (pKM101) et WP2 (pKM101) de *E. coli* avec et sans homogénat S9 de foie de rats exposés à l'Aroclor. Aucune réponse positive n'a été observée dans l'étude de mutagénicité 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 :

On a testé l'activité clastogène du bimatoprost et 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Altération de la fertilité :

On n'a noté aucune altération de la fertilité chez le rat lorsque les mâles ont été traités pendant 70 jours avant la cohabitation et les femelles, 15 jours avant l'accouplement. Le traitement a été poursuivi chez les mâles jusqu'à ce que l'accouplement soit observé et chez les femelles jusqu'au 7^e jour de gestation. La dose la plus élevée (0,6 mg/kg/jour) a entraîné une exposition générale 103 fois supérieure à celle obtenue chez l'humain au cours d'un traitement par 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 qui soit lié au médicament. Cet effet a également été observé chez les souris qui recevaient des doses de 0,3 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de gestation. La dose de bimatoprost sans effet nocif observé (NOAEL) chez les mères était de 0,1 ou de 0,3 mg/kg/jour chez les souris ou les rats, respectivement. Il semble que l'avortement soit un effet pharmacologique propre aux rongeurs. La plus faible dose efficace, 0,3 mg/kg, chez la souris et le rat a produit une exposition générale (ASC) qui était au moins 33 et 97 fois supérieure, respectivement, à celle observée chez les humains traités par le bimatoprost à 0,03 % à raison d'une goutte dans chaque œil, une fois par jour, pendant 2 semaines.

Études périnatales et postnatales :

L'administration à des rates F0 de doses de 0,3 mg/kg/jour (une exposition générale estimée à 41 fois celle observée à 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.

Toxicologie particulière : Le bimatoprost n'a pas de pouvoir anaphylactique général, cutané ni antigénique et il n'entraîne pas de réactions d'hypersensibilité cutanée lorsqu'il est administré par voie topique, intradermique ou générale chez les rongeurs et les cobayes.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **LATISSE**^{MD}

Bimatoprost

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **LATISSE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **LATISSE** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on LATISSE?

- LATISSE est utilisé pour traiter l'hypotrichose (développement réduit du système pileux) afin d'allonger, d'épaissir et de foncer les cils.

Comment LATISSE agit-il?

LATISSE contribuerait à allonger la période de croissance de vos cils et à augmenter le nombre de cils en phase de croissance. Son utilisation se traduit par des cils plus longs, plus épais et plus foncés.

Quels sont les ingrédients de LATISSE?

Ingrédient médicamenteux : bimatoprost

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

LATISSE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution topique à 0,03 %, p/v

N'utilisez pas LATISSE dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au bimatoprost, à l'un des ingrédients non médicinaux ou à l'un des composants du contenant (voir Quels sont les ingrédients de LATISSE?).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LATISSE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- n'avez pas de cils visibles. Votre médecin tiendra compte de toute affection sous-jacente pour déterminer si ce produit vous convient.

- prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments. L'utilisation de LATISSE avec d'autres médicaments ou produits à base de bimatoprost peut diminuer l'efficacité.
- êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Demandez à votre médecin comment nourrir votre bébé tout en utilisant LATISSE.
- avez une infection oculaire active, une inflammation (p. ex., une uvéite), ou toute autre affection des yeux ou des paupières
- devez subir une chirurgie de l'œil

Autres mises en garde :

Changement de la couleur des yeux et des paupières :

L'emploi de LATISSE a été associé à une pigmentation de l'iris (changement de la partie colorée de l'œil). Ceci pourrait se révéler permanente. Il est extrêmement important d'observer rigoureusement les mesures suivantes pour éviter une pigmentation :

- Ne pas appliquer LATISSE directement dans l'œil.
- Ne pas ajouter plus d'une goutte sur l'applicateur.
- Éponger tout excès de solution à l'extérieur de la limite de la paupière supérieure à l'aide d'un papier-mouchoir ou de tout autre matériau absorbant.
- Ne pas administrer le médicament plus d'une fois par jour.
- Ne pas appliquer LATISSE sur la paupière inférieure.
- Ne pas utiliser le même applicateur sur plus d'un œil.
- Ne pas réutiliser les applicateurs.
- Ne pas modifier l'applicateur de quelque manière que ce soit.
- N'employer aucun autre type d'applicateur ou de brosse pour l'application de LATISSE.

Utiliser trop de LATISSE peut contribuer à la pigmentation de l'iris. L'utilisation de LATISSE peut causer un assombrissement de la paupière qui peut être réversible chez la plupart des patients (voir la section Surdose).

Croissance des cheveux :

Il est possible que des poils poussent dans d'autres régions de la peau fréquemment en contact avec LATISSE. Tout excès de solution à l'extérieur de la région située sur le bord de la paupière supérieure doit être épongé à l'aide d'un papier-mouchoir ou d'une serviette absorbante afin de diminuer le risque qu'une telle situation se produise. Il est également possible qu'une différence dans la longueur, l'épaisseur, la densité, la pigmentation, le nombre et le sens de croissance des cils apparaisse entre les deux yeux. Lorsque ces différences apparaissent, elles disparaissent habituellement si vous cessez d'utiliser LATISSE.

Troubles de la vision :

L'application de LATISSE peut rendre votre vision temporairement floue. Évitez de conduire ou d'utiliser une machine avant que votre vision s'améliore.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Si vous utilisez LUMIGAN ou un autre produit de la même classe pour traiter l'hypertension intra-oculaire (PIO) ou si vous avez des antécédents de PIO anormale, n'utilisez LATISSE que dans le cadre d'un suivi médical étroit.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec LATISSE :

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

Comment LATISSE s'administre-t-il?

- LATISSE contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation, qui peut décolorer les lentilles cornéennes souples si le produit pénètre dans l'œil. Si vous portez des lentilles, retirez-les avant d'utiliser LATISSE. Vous pourrez les remettre 15 minutes après avoir appliqué le produit.
- NE PAS APPLIQUER le produit dans l'œil ni sur la paupière inférieure. Utiliser SEULEMENT les applicateurs stériles fournis avec la solution LATISSE pour appliquer le produit. Ne pas réutiliser ni modifier les applicateurs et n'employer aucun autre type d'applicateur ou de brosse pour l'application de LATISSE. Au cours d'une étude clinique, 50 % des patients traités à LATISSE ont noté une amélioration significative dans les 2 mois suivant le début du traitement.
- Si la solution LATISSE provenant d'une seule dose pénètre dans vos yeux, elle ne devrait pas causer de lésion. L'extrémité du flacon ou l'applicateur ne doit pas entrer en contact avec une structure avoisinante, les doigts ou toute autre surface afin de prévenir la contamination par des bactéries qui pourraient causer une infection.
- Utilisez toujours LATISSE en suivant les directives de votre médecin.

Suivez les étapes ci-dessous pour utiliser LATISSE correctement :

- Bien démaquiller et nettoyer le visage, retirer les lentilles cornéennes (voir l'illustration 1).
- Retirer un applicateur du plateau. Ensuite, en tenant l'applicateur stérile horizontalement, déposer une SEULE goutte de LATISSE sur la région de l'applicateur la plus proche de l'extrémité, mais pas sur l'extrémité (voir l'illustration 2).
- Glisser immédiatement l'applicateur délicatement le long de la peau du bord de la paupière supérieure à la base des cils (sur la peau à la racine des cils) à partir de l'intérieur de la paupière vers l'extérieur (voir l'illustration 3).
- Éponger tout excès de solution qui s'écoule à l'extérieur de la limite de la paupière (voir l'illustration 4).
- Jeter l'applicateur après une utilisation (voir l'illustration 5).
- Répéter les étapes pour l'autre paupière supérieure à l'aide d'un NOUVEL applicateur stérile. Ceci permet de réduire tout risque de contamination d'une paupière à une autre.

Illustration 1 : Vous assurer que votre visage est propre.



Illustration 2 : Bien appliquer la goutte sur l'applicateur non modifié.



Illustration 3 : Appliquer LATISSE sur le bord de la paupière supérieure à l'aide de l'applicateur non modifié fourni.



Illustration 4 : Éponger tout excès de solution.



Illustration 5 : Jeter l'applicateur.



Dose habituelle :

La posologie recommandée est d'une application par soir sur la peau du bord de la paupière supérieure de chaque œil, à la base des cils seulement.

L'utilisation de LATISSE plus d'une fois par jour n'augmente pas davantage la croissance des cils que l'utilisation une fois par jour.

Surdose :

Le surdosage (l'utilisation plus d'une goutte sur l'applicateur) peut augmenter le risque de pigmentation de l'iris (PI). Tout excédent de solution qui s'écoule à l'extérieur de la limite de la paupière supérieure doit être épongé à l'aide d'un papier-mouchoir. Si la solution LATISSE provenant d'une seule dose pénètre dans vos yeux, elle ne devrait pas causer de lésion.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de LATISSE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Si vous omettez une dose, n'essayez pas de la reprendre. Il suffit d'appliquer la solution LATISSE le soir suivant. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LATISSE?

Lorsque vous prenez LATISSE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme tout médicament, LATISSE peut occasionner des effets indésirables. La plupart de ces effets indésirables sont bénins.

Les effets indésirables les plus fréquents après l'utilisation de la solution LATISSE sont une sensation de démangeaison dans les yeux et une rougeur oculaire. Ces effets ont été signalés chez environ 4 % des patients. La solution LATISSE peut causer d'autres effets indésirables moins fréquents qui se manifestent généralement sur la peau près de la région où l'on applique LATISSE ou dans les yeux, notamment un assombrissement de la peau, une irritation oculaire, une desquamation de la peau, un creusement et une chute des paupières, une sécheresse oculaire et une rougeur des paupières.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Nouveau trouble oculaire (p. ex., un traumatisme ou une infection) ou une diminution soudaine de votre acuité visuelle (vision), si vous devez subir une chirurgie de l'œil ou si vous avez une réaction oculaire, particulièrement une conjonctivite (infection de la paupière) ou une atteinte de la paupière		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration 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 souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

LATISSE doit être conservé dans le flacon d'origine, à une température comprise entre 2° et 25°C.

Ne pas utiliser les gouttes après la date de péremption (voir l'inscription « Exp. ») indiquée sur le flacon et la boîte.

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

Pour en savoir plus sur LATISSE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant www.allergan.ca, ou peut être obtenu en composant le 1-800-668-6424.

Le présent feuillet a été rédigé par Allergan Inc.

Dernière révision le 1 décembre 2021.