

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lumigan 0,3 mg/ml, collyre en solution.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml contient 0,3 mg de bimatoprost.

Pour les excipients, cf. 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.

En monothérapie chez les patients :

- qui répondent de façon insuffisante à leur traitement de première intention
- qui présentent une intolérance ou une contre-indication à leur traitement de première intention

En association aux bêta-bloquants.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Si plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local sont utilisés, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins 5 minutes.

Utilisation chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans):

Lumigan n'a été étudié que chez les adultes. En conséquence, son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants ou les adolescents.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique ou rénale:

Lumigan n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au bimatoprost ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Avant le début du traitement, les patients doivent être informés que Lumigan est susceptible d'entraîner une croissance des cils, un assombrissement de la peau de la paupière et une augmentation de la pigmentation de l'iris, comme il a pu l'être observé au cours des études chez les patients traités par Lumigan. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité. Le changement de pigmentation de l'iris se produit lentement et peut ne pas être décelable avant plusieurs mois.

Lumigan contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation et peuvent être remises 15 minutes après l'administration.

Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium, utilisé communément comme conservateur dans les collyres, peut causer des kératites ponctuées superficielles et/ou une kératopathie ulcéraire toxique. Comme Lumigan contient du chlorure de benzalkonium, une surveillance est nécessaire pour un traitement répété ou prolongé chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne.

Lumigan n'a pas été étudié chez les malades souffrant d'insuffisance respiratoire et doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients. Dans les études cliniques, aucun effet indésirable respiratoire n'a été observé chez les malades présentant des antécédents d'insuffisance respiratoire.

Lumigan 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.

Lumigan n'a pas été étudié chez les patients présentant une inflammation oculaire, une néovascularisation, un glaucome à angle fermé, un glaucome congénital ou un glaucome à angle étroit.

De rares cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés (> 0.1% à <1%) après traitement avec Lumigan. Lumigan doit donc être utilisé avec précaution chez les patients présentant un facteur de risque connu d'œdème maculaire (ex. patients aphaques, pseudophaque avec rupture capsulaire postérieure).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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. 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 pré-cliniques. C'est pourquoi il n'a pas été conduit d'études spécifiques d'interactions médicamenteuses avec Lumigan.

Dans les études cliniques, Lumigan a été utilisé simultanément avec plusieurs bêta-bloquants à usage ophtalmique sans mise en évidence d'interactions.

En dehors des bêta-bloquants à usage local l'association de Lumigan avec d'autres agents anti-glaucomeux n'a pas été étudiée dans le traitement du glaucome.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité du Lumigan n'a pas été étudiée chez les femmes enceintes. Dans les études chez les rongeurs, des avortements spécifiques à l'espèce ont été observés pour des niveaux d'exposition systémique 33 à 97 fois supérieurs à ceux atteints chez l'homme après instillation oculaire.

Aucun effet sur le développement n'a été observé (voir section 5.3). Lumigan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.

Allaitement

Le passage du bimatoprost dans le lait maternel n'est pas connu, mais cette substance est excrétée dans le lait de rate après administration intraveineuse. Il est recommandé de ne pas utiliser Lumigan chez la femme allaitante.

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

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

4.8 Effets indésirables

Dans les études cliniques, plus de 1800 patients ont été traités par Lumigan. En regroupant les données des études cliniques de phase III de Lumigan en monothérapie ou en association, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient: croissance des cils jusqu'à 45%, hyperhémie conjonctivale jusqu'à 44% des patients (la plupart du temps trace à légère), et prurit oculaire jusqu'à 14% des patients. Moins de 9% des patients ont dû arrêter le traitement en raison d'un événement indésirable.

Les effets indésirables décrits ci-dessous, d'imputabilité probable ou certaine, ont été rapportés pendant les essais cliniques sur le Lumigan. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère à modérée et aucun n'était grave.

Effets oculaires

Très fréquents (>10%) : hyperhémie conjonctivale, croissance des cils, prurit oculaire.

Fréquents (>1% à <10%) : conjonctivite allergique, asthénopie, blépharite, cataracte, œdème conjonctival, érosion de la cornée, écoulement oculaire, assombrissement des cils, érythème de la paupière, prurit de la paupière, douleur oculaire, sensation de corps étranger, augmentation de la pigmentation de l'iris, brûlure oculaire, sécheresse oculaire, irritation oculaire, photophobie, pigmentation de la peau périoculaire, kératite ponctuée superficielle, larmoiements, trouble visuel et baisse de l'acuité visuelle.

Peu fréquents (> 0,1% à <1%) : blépharospasme, œdème maculaire cystoïde, œdème de la paupière, rétraction de la paupière, iritis, hémorragie rétinienne, uvéite.

Effets systémiques

Généraux

Fréquents (>1% à <10%) : maux de tête

Peu fréquents (> 0,1% à <1%) : asthénie, infections (surtout rhume banal et infection des voies respiratoires supérieures)

Effets gastro-intestinaux

Fréquents (>1% à <10%) : augmentation des valeurs des tests hépatiques

Effets sur le système nerveux

Peu fréquents (> 0,1% à <1%) : vertiges

Système cardio-vasculaire

Fréquents (>1% à <10%) : hypertension

Métabolisme :

Peu fréquent (> 0,1% à <1%): œdème périphérique

Peau :

Peu fréquent (> 0,1% à <1%) : hirsutisme

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, le traitement sera symptomatique. Si Lumigan 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/m² est 70 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de Lumigan par un enfant de 10 kg.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres préparations anti-glaucomeuses;

Code ATC: S 01 EX.

Mécanisme d'action: Lumigan réduit la pression intraoculaire chez l'homme en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le trabeculum et en améliorant l'écoulement uvéo-scléral. 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 F_{2α} (PGF_{2α}) 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.

Lors des 12 mois de traitement en monothérapie, versus timolol, le matin (à 8:00H) la variation moyenne de la pression intraoculaire par rapport à la valeur à l'inclusion était comprise entre -7,9 et -8,8 mmHg. Lors de chaque visite, les valeurs moyennes de la PIO diurne sur les douze mois de la période de suivi n'ont pas varié de plus de 1,3 mmHg tout au long de la journée et n'ont jamais dépassé 18,0 mmHg.

Comparativement au traitement par bêta-bloquant seul, le traitement associant le bimatoprost au bêta-bloquant réduit de -6,5 à -8,1 mmHg la pression intraoculaire moyenne du matin (8h00).

Il existe peu de données disponibles 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclère humaine *in vitro*. Après administration par voie ophtalmique, l'exposition systémique au bimatoprost est très faible. Aucune accumulation n'est observée après administration répétée. Après administration répétée pendant deux semaines, d'une goutte par jour de bimatoprost 0,03% dans les deux yeux, le pic plasmatique est obtenu 10 minutes après la dernière instillation. Les concentrations plasmatiques circulantes deviennent inférieures à la limite de détection (0,025 ng/ml) au bout de 1h30 environ. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-24hr} (Aire Sous Courbe) étaient comparables au 7^{ème} jour et au 14^{ème} jour (environ 0,08ng/ml et 0,09 ng • hr/ml) indiquant qu'une concentration stable de médicament est atteinte au bout de la première semaine de traitement.

Le bimatoprost diffuse vers le compartiment extra-vasculaire. Chez l'homme, le volume de distribution 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%).

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

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

Caractéristiques chez les patients âgés:

Lors de l'administration au rythme de 2 instillations par jour, l'exposition systémique au bimatoprost observée chez le sujet âgé de plus de 65 ans (ASC_{0-24hr} : 0,0634 ng•hr/ml) est nettement supérieure à celle observée chez l'adulte jeune (ASC_{0-24hr} : 0,0218 ng•hr/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 conséquences cliniques. 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

Chez le singe, l'administration quotidienne par voie ophtalmique de bimatoprost à des concentrations $\geq 0,03\%$, pendant un an, a entraîné une augmentation de la pigmentation de l'iris et des modifications péri-oculaires réversibles, dose dépendantes, caractérisées par une prééminence 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 péri-oculaires. Le mécanisme d'action de ces effets peri-oculaires est inconnu.

Le bimatoprost ne s'est pas révélé mutagène ou cytogénique 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 (environ 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 1700 fois supérieures aux doses administrées chez l'homme. Ces doses représentaient, respectivement chez la souris et chez les rates, une exposition systémique au moins 33 fois ou 97 fois supérieures 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 $\geq 0,3$ 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 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium
Chlorure de sodium
Phosphate disodique heptahydraté
Acide citrique monohydraté
Acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Non connues.

6.3 Durée de conservation

2 ans

4 semaines après ouverture

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

La stabilité physico-chimique, dans des conditions normales d'utilisation, a été démontrée pendant 28 jours à 25 °C. Au niveau microbiologique, les conditions et le temps de conservation après ouverture sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 28 jours à 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons blancs opaques en polyéthylène de basse densité avec bouchon à vis en polystyrène. Chaque flacon a un volume de remplissage de 3 ml.

Les tailles de conditionnement suivantes sont disponibles : boîte contenant 1 ou 3 flacons de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irlande

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/205/001-002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

8 mars 2002

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE