

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**BIMATOPROST SANDOZ 0,1 mg/mL, collyre en solution**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution contient 0,1 mg de bimatoprost.

Une goutte contient environ 2,5 microgrammes de bimatoprost.

Excipient à effet notoire

Un mL de solution contient 0,20 mg de chlorure de benzalkonium.

Un mL de solution contient 0,95 mg de phosphates.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution limpide, incolore.

pH 6,8 – 7,8 ; osmolalité 260 – 330 mOsmol/kg.

## 4. DONNEES 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 bêta-bloquants).

### 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 du bimatoprost chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies.

#### Insuffisance hépatique ou rénale

Le bimatoprost 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 mineure bénigne ou des taux de base anormaux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou de

bilirubine, aucune réaction indésirable sur la fonction hépatique n'a été observée 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, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins 5 minutes.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Oculaires**

Avant le début du traitement, les patients doivent être informés que le bimatoprost 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 bimatoprost. 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, le bimatoprost 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. Le bimatoprost doit être utilisé avec précaution par les patients ayant des antécédents d'infections oculaires virales importantes (par exemple : herpès simplex) ou d'uvéite/iritis.

Le bimatoprost 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 de bimatoprost avec la peau. Il est donc important d'appliquer le bimatoprost selon les instructions et d'éviter qu'il ne coule sur la joue ou d'autres endroits de la peau.

#### **Respiratoires**

Le bimatoprost 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 dyspnée et de 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**

Le bimatoprost 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. Le bimatoprost doit être utilisé avec précaution chez 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 le bimatoprost est associé avec d'autres analogues des prostaglandines doivent, de ce fait, être suivis afin de surveiller l'évolution de leur pression intraoculaire.

BIMATOPROST SANDOZ 0,1 mg/mL 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 ulcéreuse toxique.

Comme BIMATOPROST SANDOZ 0,1 mg/mL contient 200 ppm de chlorure de benzalkonium, il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une sécheresse oculaire, chez les patients présentant une atteinte cornéenne et 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 flacon n'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 impliquées dans le métabolisme hépatique de la substance active 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 bêta-bloquants à usage ophtalmique sans mise en évidence d'interactions.

En dehors des bêta-bloquants à usage local, l'association du bimatoprost avec d'autres agents antiglaucomeux 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 le bimatoprost) 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 section 5.3).

Le bimatoprost 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 bimatoprost 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

Le bimatoprost a une influence négligeable 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 une étude clinique de phase III menée sur douze mois, environ 38 % des patients traités par bimatoprost 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.

Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été rapportés pendant les études cliniques sur le bimatoprost 0,1 mg/mL, collyre en solution ou après sa commercialisation. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère à modérée et aucun n'était grave.

Les effets indésirables très fréquents (? 1/10) ; fréquents (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquents (? 1/1000 à 1/100) ; rares (? 1/10000 à 1/1000) ; très rares ( 1/10000) ; de fréquence indéterminée (qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles) sont classés dans le tableau ci-dessous, 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**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
-------------------------------------	------------------	--------------------------

<i>Affections du système immunitaire</i>	fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité incluant des signes et des symptômes d'allergie oculaire et de dermatite allergique
<i>Affections du système nerveux</i>	peu fréquent	Céphalées
	fréquence indéterminée	Sensations vertigineuses
<i>Affections oculaires</i>	très fréquent	Hyperhémie conjonctivale, périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines
	fréquent	Kératite ponctuée, irritation oculaire, prurit oculaire, croissance des cils, douleur oculaire, érythème de la paupière, prurit de la paupière
	peu fréquent	Asthénopie, vision trouble, troubles conjonctivaux, œdème conjonctival, hyperpigmentation de l'iris, madarose, œdème de la paupière
	fréquence indéterminée	Œdème maculaire, pigmentation palpébrale, sécheresse oculaire, écoulement oculaire, œdème oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, gêne oculaire, photophobie et augmentation de l'écoulement lacrymal
<i>Affections vasculaires</i>	fréquence indéterminée	Hypertension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	fréquence indéterminée	Asthme, exacerbation de l'asthme, exacerbation de BPCO et dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	peu fréquent	Nausées
<i>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	fréquent	Hyperpigmentation de la peau, hypertrichose
	peu fréquent	Sécheresse cutanée, croûtes au bord de la paupière, prurit

fréquence indéterminée	Décoloration de la peau (périoculaire)	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	fréquent	Irritation du site d'instillation

Dans les études cliniques, plus de 1800 patients ont été traités par du bimatoprost 0,3 mg/mL, collyre en solution. En regroupant les données des études cliniques de phase III de bimatoprost 0,3 mg/mL, collyre en solution en monothérapie ou en association, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient :

- 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,
- 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,
- 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 bimatoprost 0,3 mg/mL, collyre en solution sont présentés dans le 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**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système nerveux</i>	fréquent	Céphalées
	peu fréquent	Sensations de vertige
<i>Affections oculaires</i>	très fréquent	Prurit oculaire, croissance des cils, périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines

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, larmolements, 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	
<i>Affections vasculaires</i>	fréquent	Hypertension
<i>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	peu fréquent	Hirsutisme
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	peu fréquent	Asthénie
<i>Investigations</i>	fréquent	Anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique

### **Description des effets indésirables sélectionnés**

#### Périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines (PAP)

Les analogues des prostaglandines, y compris le bimatoprost 0,1 mg/mL, 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 modérées, peuvent se produire dès un mois après le début du traitement par bimatoprost 0,1 mg/mL 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.

#### **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 suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

#### **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 le bimatoprost 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<sup>2</sup> est au moins 210 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de bimatoprost 0,1 mg/mL, collyre par un enfant de 10 kg.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : produits ophtalmiques, analogues à la prostaglandine, 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 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<sub>2</sub>? (PGF<sub>2</sub>?) 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.

Dans l'étude pivot de 12 mois menée avec du bimatoprost 0,1 mg/mL 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.

BIMATOPROST SANDOZ 0,1 mg/mL contient du chlorure de benzalkonium à une concentration de 200 ppm.

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 par laser Nd-YAG.

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 du bimatoprost 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. Aucune accumulation n'est observée après administration répétée. Après administration répétée pendant deux semaines, d'une goutte par jour de bimatoprost 0,3 mg/mL 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' $ASC_{0-24h}$  (Aire Sous Courbe) étaient comparables au 7<sup>ème</sup> jour et au 14<sup>ème</sup> jour (environ 0,08 ng/mL et 0,09 ng.h/mL) indiquant qu'une concentration stable de bimatoprost est atteinte au bout de la première semaine de traitement.

### **Distribution**

Le bimatoprost se diffuse modérément vers le compartiment extra-vasculaire. 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. 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 est éliminée dans l'urine et 25 % est excrétée dans les fèces. La demi-vie d'élimination déterminée après administration

intraveineuse est d'environ 45 minutes ; la clairance sanguine totale est de 1,5 l/h/kg.

### **Caractéristiques chez les patients âgés**

Lors de l'administration au rythme de 2 instillations par jour de bimatoprost 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 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 préclinique**

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 péri-oculaires réversibles, dose dépendantes, caractérisées par une prééminence des cils 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 à l'origine de ces effets péri-oculaires est inconnu.

Le bimatoprost ne s'est pas révélé mutagène ou cancérigène 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 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 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 ? 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Chlorure de benzalkonium, acide citrique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, chlorure de sodium, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau purifiée

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

30 mois.

4 semaines après la première ouverture.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons compte-gouttes (PEBD) blancs avec bouchon à vis bleu-vert inviolable (PEHD).

Chaque flacon a un volume de remplissage de 2,5 ou 3 mL.

Les tailles de conditionnement suivantes sont disponibles :

Boîtes de 1, 3 ou 6 flacons de 2,5 mL.

Boîtes de 1, 3 ou 6 flacons de 3 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

#### **SANDOZ**

9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT

92300 LEVALLOIS-PERRET

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 301 008 3 7 : 2,5 mL en flacon (PEBD). Boîte de 1.
- 34009 301 008 4 4 : 3 mL en flacon (PEBD). Boîte de 1.
- 34009 550 354 9 7 : 2,5 mL en flacon (PEBD). Boîte de 3.
- 34009 550 355 0 3 : 2,5 mL en flacon (PEBD). Boîte de 6.
- 34009 550 355 1 0 : 3 mL en flacon (PEBD). Boîte de 3.
- 34009 550 355 2 7 : 3 mL en flacon (PEBD). Boîte de 6.

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.