



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mars 2019

bimatoprost

LUMIGAN 0,3 mg/ml, collyre en solution

B/1, flacon de 3 ml (CIP : 34009 359 220 2 1)

LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution

B/1, flacon de 3 ml (CIP : 34009 359 852 9 3)

Laboratoire ALLERGAN

Code ATC	S01EE03 (antiglaucomeux et myotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : - LUMIGAN 0,3 mg/ml, collyre en solution en flacon : 08/03/2002 - LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution : 07/01/2010 Rectificatifs d'AMM en date du 23 juillet 2012 modifiant les rubriques suivantes du RCP (cf. rubrique « 04.2. Tolérance » de cet avis et annexe) : - « 4.3. Contre-indication » - « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » - « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » - « 4.8. Effets indésirables »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2019 S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmiques S01E Agents antiglaucomateux et myotiques S01EE Analogues de la prostaglandine S01EE03 bimatoprost

02 CONTEXTE

Examen des spécialités LUMIGAN 0,1 mg/ml et 0,3 mg/ml, collyre en solution réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 5 mai 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 6 juin 2012¹, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) des spécialités LUMIGAN 0,1 mg/ml et LUMIGAN 0,3 mg/ml, collyre en solution était important dans l'indication de l'AMM.

A noter qu'une présentation unidose de LUMIGAN 0,3 mg/ml (CIP : 34009 269 645 4 2) a également été évaluée par la Commission le 29 mai 2013² mais n'a pas été inscrite au Journal Officiel (non commercialisée à ce jour) et ne fait donc pas l'objet du présent avis.

¹ Avis de la Commission du 6 juin 2012. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/lumigan_06062012_avis_ct12024.pdf [accédé le 05/03/2019]

² Avis de la Commission du 29 mai 2013. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12839_LUMIGANunidose_PIS_Ins_avis2_CT12839.pdf [accédé le 20/02/2019]

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité issues de 16 études^{3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18} ayant évalué LUMIGAN 0,1 mg/ml et 0,3 mg/ml,

³ Nixon DR, Simonyi S, Bhogal M et al. An observational study of bimatoprost 0.01% in treatment-naïve patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension: the CLEAR trial. Clin Ophthalmol. 2012 ; 6 : 2097-103.

⁴ Park KH, Simonyi S, Kim CY et al. Bimatoprost 0.01% in treatment-naïve patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: an observational study in the Korean clinical setting. BMC Ophthalmol. 2014 ; 14:160

⁵ Crichton AC, Nixon DR, Simonyi S et al. An observational study of bimatoprost 0.01% in patients on prior intraocular pressure-lowering therapy: the Canadian Lumigan(®) RC Early Analysis Review (CLEAR) trial. Clin Ophthalmol. 2014 ; 8 : 1031-8

⁶ Nixon DR. A randomized, prospective study of bimatoprost 0.01% or travoprost/timolol in patients previously treated with latanoprost and timolol to reduce intraocular pressure. J Ocul Pharmacol Ther. 2013 ; 29 : 876-81.

⁷ Oddone F, Rossetti L, Tanga L et al. Effects of Topical Bimatoprost 0.01% and Timolol 0.5% on Circadian IOP, Blood Pressure and Perfusion Pressure in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension: A Randomized, Double Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial. PLoS One. 2015 ; 10 : e0140601.

⁸ Pfennigsdorf S, Ramez O, von Kistowski G et al. Multicenter, prospective, open-label, observational study of bimatoprost 0.01% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clin Ophthalmol. 2012 ; 6 : 739-46.

⁹ Stevens A, Iliev ME, de Jong L et al. A combined analysis of four observational studies evaluating the intraocular pressure-lowering ability and tolerability of bimatoprost 0.01% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clin Ophthalmol. 2016 ; 10 : 635-41.

¹⁰ Wirta D, Vandenburgh AM, Weng E et al. Long-term safety evaluation of bimatoprost ophthalmic solution 0.03%: a pooled analysis of six double-masked, randomized, active-controlled clinical trials. Clin Ophthalmol. 2011 ; 5 : 759-65.

¹¹ Kymes SM, Burk C, Feinman T et al. Demonstration of an online tool to assist managed care formulary evidence-based decision making: meta-analysis of topical prostaglandin analog efficacy. Ther Clin Risk Manag. 2011 ; 7 : 283-90.

¹² Mishra D, Sinha BP, Kumar MS. Comparing the efficacy of latanoprost (0.005%), bimatoprost (0.03%), travoprost (0.004%), and timolol (0.5%) in the treatment of primary open angle glaucoma. Korean J Ophthalmol. 2014 ; 28 : 399-407.

¹³ Ranno S, Sacchi M, Brancato C et al. A prospective study evaluating IOP changes after switching from a therapy with prostaglandin eye drops containing preservatives to nonpreserved tafluprost in glaucoma patients. ScientificWorldJournal. 2012 ; 2012 : 804730.

¹⁴ Sato S, Hirooka K, Baba T. Efficacy and safety of switching from topical latanoprost to bimatoprost in patients with normal-tension glaucoma. J Ocul Pharmacol Ther. 2011 ; 27 : 499-502.

¹⁵ Wang K, Xu L, Yuan Z et al. Intraocular pressure-lowering efficacy and safety of bimatoprost 0.03% therapy for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension patients in China. BMC Ophthalmol. 2014 ; 14:21.

¹⁶ Natt NK, Gupta A, Singh G et al. A pharmacoeconomic analysis to determine the relative cost-effectiveness of bimatoprost 0.03% eye drops and brimonidine 0.2% eye drops in patients of primary open-angle glaucoma/ocular hypertension. Indian J Ophthalmol. 2014 ; 62 : 1136-40.

¹⁷ Aptel F, Denis P. Balancing efficacy and tolerability of prostaglandin analogues and prostaglandin-timolol fixed combinations in primary open-angle glaucoma. Curr Med Res Opin. 2011 ; 27 : 1949-58

¹⁸ Myers JS, Vold S, Zaman F et al. Bimatoprost 0.01% or 0.03% in patients with glaucoma or ocular hypertension previously treated with latanoprost: two randomized 12-week trials. Clin Ophthalmol. 2014 ; 8:643-52.

collyre en solution, flacon. Ces études ne sont pas décrites dans cet avis compte-tenu des limites suivantes :

- études ouvertes^{3,4,5,15,16}
- études observationnelles à court terme (12 à 14 semaines)^{3,4,5,8} ou analyse combinée d'études observationnelles⁹
- études monocentriques^{6,12,13,16}
- études non comparatives^{3,4,5,14,15}
- faible nombre de patients inclus ($n \leq 35$)^{7,14}
- études portant exclusivement sur des populations asiatiques^{4,14,15}
- objectifs de l'étude^{11,16,17}
- étude déjà évaluée précédemment par la Commission (avis de renouvellement d'inscription de LUMIGAN du 6 juin 2012)¹⁰
- étude comparative du bimatoprost en monothérapie versus un traitement en bithérapie (ligne de traitement différente)¹⁸

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues de la littérature¹⁹. Cette étude ne sera pas détaillée compte-tenu de ses limites méthodologiques (étude monocentrique ouverte).

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 28 février 2010 au 31 décembre 2018).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 23 juillet 2012 dans les sections suivantes :

- « 4.3. Contre-indication » : ajout de précisions sur l'usage contre-indiqué chez les patients ayant présenté des effets indésirables liés au chlorure de benzalkonium
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de précisions sur la pigmentation de l'iris, l'atteinte cutanée et l'atteinte respiratoire, ajout de précisions sur l'exposition plus fréquente de l'œil au bimatoprost (> 1 fois/jour) et ajout des signalements de kératites bactériennes lors de l'utilisation de conditionnements multidoses
- « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » : ajout de précisions sur l'effet sur la PIO en cas d'association avec d'autres analogues des prostaglandines
- « 4.8. Effets indésirables » :
 - o ajout des effets indésirables de LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre : douleur oculaire (fréquent), œdème de la paupière (peu fréquent), pigmentation palpébrale, œdème maculaire, modifications périorbitaires et palpébrales y compris approfondissement du sillon palpébral, sécheresse oculaire (fréquence indéterminée), effets indésirables respiratoires (en fréquence indéterminée), réactions d'hypersensibilité (indéterminée)
 - o ajout des effets indésirables de LUMIGAN 0,3 mg/ml, collyre : vision trouble (fréquent), érythème périorbitaire (peu fréquent) et hirsutisme (fréquent)
 - o ajout des cas de calcification cornéenne avec les collyres contenant du phosphate

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

¹⁹ Figus M, Nardi M, Piaggi P et al. Bimatoprost 0.01% vs bimatoprost 0.03%: a 12-month prospective trial of clinical and in vivo confocal microscopy in glaucoma patients. Eye (Lond). 2014 ; 28 : 422-9.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité LUMIGAN est estimé à 524 003 parmi lesquelles une majorité de prescriptions de LUMIGAN au dosage 0,01 % (490 186 prescriptions ; 94 %).

LUMIGAN est majoritairement prescrit par des ophtalmologues (74 % des cas) et par des médecins généralistes (26 %). L'indication principale de prescription est le glaucome (77 % des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le glaucome et l'hypertonie oculaire et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{20,21}). Le traitement du glaucome repose principalement sur le traitement de l'hypertonie oculaire qui lui est généralement associée. Ce traitement est, dans la plupart des cas, médical, prescrit « à vie » et ne doit pas être interrompu inopinément. Le choix se fait essentiellement en fonction des contre-indications et des effets indésirables de chacune des classes thérapeutiques.

De nombreux médicaments sont disponibles, sous forme locale ou générale, agissant selon des mécanismes différents :

- diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse :
 - bêtabloquants,
 - agonistes alpha-2 adrénergiques,
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
 - adrénaline et composés adrénergiques,
 - myotiques et parasymphomimétiques,
 - analogues de prostaglandines.

Les collyres bêtabloquants et les analogues de prostaglandines sont prescrits en première intention.

Il est possible d'associer plusieurs collyres hypotonisants, sans dépasser en règle générale une trithérapie.

Dans le cadre d'une bithérapie, un analogue de prostaglandine et un bêtabloquant peuvent être associés si l'un ou l'autre s'est révélé insuffisamment efficace ou inefficace en monothérapie de première intention.

Les autres classes de collyres hypotonisants sont prescrites :

- soit en première intention, en monothérapie, en cas de contre-indication aux bêtabloquants et aux analogues de prostaglandines ;
- soit en deuxième intention, en monothérapie ou en association aux bêtabloquants ou aux analogues de prostaglandines lorsque ceux-ci n'ont pas une efficacité suffisante,

Dans certains cas non jugulables par le traitement topique, ce dernier, peut être associé à l'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, par voie générale. Toutefois, les effets indésirables fréquents et invalidants de l'acétazolamide (acidose métabolique, hypokaliémie, lithiase rénale) en limitent son utilisation.

²⁰ European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4ème édition. Juin 2014

²¹ Société Française du Glaucome. Recommandations SFG/SGO : Prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert. Consulté le 20/04/2018 : <http://www.leglaucome.fr/2014/recommandations-sfgsfo-prise-en-charge-du-glaucome-primitif-a-angle-ouvert/>

Dans les cas les plus graves, la chirurgie peut s'imposer dès le diagnostic mais la chirurgie s'adresse généralement aux patients en échec du traitement médicamenteux. La chirurgie est préférée lorsque le glaucome est évolué ou lorsque le sujet est jeune. La trabéculoplastie au laser peut être utilisée après échec du traitement médicamenteux et avant d'envisager la chirurgie.

La Commission rappelle que les conservateurs présents dans les collyres peuvent induire, en cas d'administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire et que, de ce fait, les collyres sans conservateur unidoses doivent être privilégiés.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 juin 2012, la place de LUMIGAN 0,3 mg/ml et LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 juin 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le glaucome et l'hypertonie oculaire sont des pathologies sévères pouvant entraîner la cécité.
- ▮ Ces spécialités entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'augmentation de la pression intraoculaire et préventif des complications de la maladie.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUMIGAN 0,3 mg/ml et LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE LUMIGAN SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.	4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. LUMIGAN 0,3 mg/ml est contre-indiqué chez les patients ayant présenté précédemment des effets indésirables suspectés d'être liés au chlorure de benzalkonium ayant conduit à une interruption de traitement.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions 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 cela a pu 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 ou plusieurs années. Un cas d'hyperpigmentation de l'iris a été observé après 12 mois de traitement par bimatoprost 0,1 mg/ml en collyre (incidence de 0,5%). [...] <u>Respiratoires</u> 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	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Oculaires</u> 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 cela a pu être observé 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. 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 naevi 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 %. [...] <u>Cutanées</u> Une augmentation de la pilosité peut survenir aux endroits de contacts répétés de la solution LUMIGAN avec la peau. Il est donc important d'appliquer LUMIGAN selon les instructions et d'éviter qu'il ne coule sur la joue ou d'autres endroits de la peau. <u>Respiratoires</u> LUMIGAN n'a pas été étudié chez les malades souffrant d'insuffisance respiratoire. Bien que les données disponibles chez les patients présentant des

études cliniques, aucun effet indésirable respiratoire n'a été observé chez les malades présentant des antécédents d'insuffisance respiratoire. [...]	antécédents d'asthme ou de BPCO soient limitées, des cas d'exacerbation de l'asthme, de la dyspnée et de la BPCO, ainsi que la survenue de crises d'asthme, ont été rapportés depuis la mise sur le marché. La fréquence de ces symptômes est indéterminée. Les patients atteints de BPCO, asthmatiques ou dont la fonction respiratoire est altérée en raison d'autres affections doivent être traités avec précaution. [...] 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 LUMIGAN est associé avec d'autres analogues des prostaglandines doivent de ce fait être suivis afin de surveiller l'évolution de leur pression intraoculaire. [...] 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'interaction [...]	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction [...] L'effet de réduction de la pression intraoculaire exercé par les analogues des prostaglandines (par exemple LUMIGAN) 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)
4.8. Effets indésirables [...] Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été rapportés pendant les essais cliniques du LUMIGAN, collyre 0,1 mg/ml. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère et aucun n'était grave. Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$) sont classés dans le tableau 1 conformément aux classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.	4.8. Effets indésirables [...] Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été rapportés pendant les essais cliniques sur du LUMIGAN, collyre 0,1 mg/ml, collyre en solution ou après sa commercialisation. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère et aucun n'était grave. Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$) ; de fréquence indéterminée (qui ne peut pas être évaluée sur la base des données disponibles) sont classés dans le tableau 1 conformément aux classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence,

Tableau 1

<u>Classe de systèmes d'organes</u>	<u>Incidence</u>	<u>Effet indésirable</u>
<i>Troubles oculaires</i>	très fréquent	Hyperhémie conjonctivale
	fréquent	kératite ponctuée superficielle, irritation oculaire, prurit oculaire, croissance des cils
	peu fréquent	Asthénopie, troubles de la vision, troubles conjonctivaux, œdème conjonctival, hyperpigmentation de l'iris, madarose

[...]

D'autres effets indésirables rapportés pendant les essais cliniques sur **LUMIGAN 0.3 mg/ml** sont présentés au Tableau 2. Ce tableau comprend aussi des effets indésirables survenus avec les deux formulations mais avec des fréquences différentes. La plupart de ces effets sont oculaires, légers à modérés, et aucun n'a été grave: pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2.

<u>Classe de systèmes d'organes</u>	<u>Incidence</u>	<u>Effet indésirable</u>
<i>Troubles oculaires</i>	très fréquent	prurit oculaire, croissance des cils
	fréquent	érosion de la cornée, brûlure oculaire, conjonctivite allergique, blépharite, baisse de l'acuité visuelle, asthénopie, œdème conjonctival, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire,

les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

<u>Classe de systèmes d'organes</u>	<u>Fréquence</u>	<u>Effet indésirable</u>
<i>Affections oculaires</i>	très fréquent	Hyperhémie conjonctivale
	fréquent	kératite ponctuée superficielle, irritation oculaire, prurit oculaire, croissance des cils, douleur oculaire , érythème de la paupière, prurit de la paupière
	peu fréquent	Asthénopie, troubles de la vision, troubles conjonctivaux, œdème conjonctival, hyperpigmentation de l'iris, madarose, œdème de la paupière
	indéterminée	Pigmentation palpébrale, œdème maculaire, modifications périorbitaires et palpébrales y compris approfondissement du sillon palpébral, sécheresse oculaire
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	indéterminée	Asthme, exacerbation de l'asthme, exacerbation de la BPCO et dyspnée
<i>Affections du système immunitaire</i>	indéterminée	Réaction d'hypersensibilité incluant des signes et des symptômes d'allergie oculaire et de dermatite allergique

[...]

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

Tableau 2.

<u>Classe de systèmes d'organes</u>	<u>Fréquence</u>	<u>Effet indésirable</u>
<i>Affections oculaires</i>	très fréquent	Prurit oculaire, croissance des cils
	fréquent	érosion de la cornée, brûlure oculaire, conjonctivite allergique, blépharite, baisse de l'acuité visuelle, asthénopie, œdème conjonctival, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire,

		douleur oculaire, photophobie, larmoiements, écoulement oculaire, trouble visuel, augmentation de la pigmentation de l'iris, assombrissement des cils			douleur oculaire, photophobie, larmoiements, écoulement oculaire, trouble visuel/ vision trouble , augmentation de la pigmentation de l'iris, assombrissement des cils
	peu fréquent	Hémorragie rétinienne, uvéite, oedème maculaire cystoïde, iritis, blépharospasme, rétraction de la paupière		peu fréquent	Hémorragie rétinienne, uvéite, oedème maculaire cystoïde, iritis, blépharospasme, rétraction de la paupière, érythème périorbitaire
	non renseignés	énophtalmie		fréquent	Hirsutisme
	fréquents	pigmentation des tissus péri-oculaires	<i>Troubles dermatologiques et des tissus sous-cutanés</i>		
	peu fréquents	hirsutisme			
[...]			[...]		
			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. [...]		