FRONT

TN3250I

Rx **BIMAT**

Bimatoprost Ophthalmic Solution 0.03% w/v

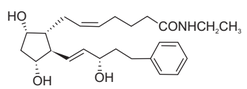
COMPOSITION
Each ml contains

Bimatoprost	0.3 mg
Benzalkonium Chloride USP/NF (As preservative)	0.005% w/v
Sterile aqueous vehicle	q.s.

DOSAGE FORM
Ophthalmic Solution (Eye Drops)

Distribution Category:
Prescription Only Medicine or POM

DESCRIPITION
Bimatoprost Ophthalmic Solution 0.03% w/v is a sterile topical ophthalmic solution. Bimatoprost is a synthetic prostamide analog with ocular hypotensive activity. Bimatoprost is described chemically as(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-Dihydroxy-2-[(1E, 3S)-3-hydroxy-5-phenyl-1-pentenyl]cyclopentyl]-5-N-ethylheptenamide. Bimatoprost has a molecular weight of 415.58.It's empirical formula is $C_{25}H_{37}NO_4$.and its structural formula is:



EXCIPIENT LIST
Benzalkonium Chloride, Potassium Dihydrogen Phosphate, Anhydrous Disodium Hydrogen Phosphate, Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil, Sodium Chloride, Hydrochloric Acid, Water for Injections

CLINICAL PARTICULARS

THERAPEUTIC INDICATIONS
Bimatoprost Ophthalmic Solution, 0.03% is indicated for the reduction of elevated intraocular pressure in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension.

NOTORIOUS EFFECTS OF EXCIPIENTS:

Benzalkonium Chloride: In ophthalmic preparations, Benzalkonium Chloride is one of the most widely used preservatives, at a concentration of 0.01–0.02% w/v. Benzalkonium Chloride has been reported to cause punctate keratopathy and/or toxic ulcerative keratopathy, may cause eye irritation and is known to discolour soft contact lenses. Contact lenses may absorb Benzalkonium Chloride and these should be removed before applying BIMAT but may be reinserted after 15 minutes.

Potassium Dihydrogen Phosphate: There was some evidence to suggest that patients who already had severe damage to the cornea might develop calcification during treatment with phosphate-containing eye drops. This could contribute to additional visual loss, which in some cases requires further treatment including surgery. However, phosphate associated calcification was extremely rare. In addition, some patients with severe damage to the cornea developed calcification despite not using phosphate-containing eye medicines

Disodium Hydrogen Phosphate: Disodium Hydrogen Phosphate is widely used as an excipient in parenteral, oral, and topical pharmaceutical formulations. Excessive administration of phosphate, particularly intravenously, rectally, or in patients with renal failure, can cause hyper phosphatemia that may lead to hypocalcemia or other severe electrolyte imbalances. However, the level of Disodium Hydrogen Phosphate used as an excipient in a pharmaceutical formulation is not usually associated with adverse effects.

Sodium Chloride: As an excipient, sodium chloride may be regarded as an essentially nontoxic and nonirritant material. However, toxic effects following the oral ingestion of 0.5–1.0 g/kg body-weight in adults may occur. The oral ingestion of larger quantities of sodium chloride, e.g. 1000 g in 600mL of water,is harmful and can induce irritation of the gastrointestinal tract, vomiting, hypernatremia, respiratory distress, convulsions or death.

Hydrochloric Acid: When used diluted, at low concentration, hydrochloric acid is not usually associated with any adverse effects. However, the concentrated solution is corrosive and can cause severe damage on contact with the eyes and skin or if ingested.

POSOLOGY & METHOD OF ADMINISTRATION

The recommended dosage is one drop in the affected eye(s) once daily in the evening.
Bimatoprost ophthalmic solution - 0.03% should not be administered more than once daily since it has been shown that more frequent administration of prostaglandin analogs may decrease the intraocular pressure lowering effect.

Reduction of the intraocular pressure starts approximately 4 hours after the first administration with maximum effect reached within approximately 8 to 12 hours.

Bimatoprost ophthalmic solution, 0.03% may be used concomitantly with other topical ophthalmic drug products to lower intraocular pressure. If more than one topical ophthalmic drug is being used, the drugs should be administered at least five (5) minutes apart.

Pediatric Use
Use in pediatric patients below the age of 16 years is not recommended because of potential safety concerns related to increased pigmentation following long-term chronic use.

Geriatric Use
No overall clinical differences in safety or effectiveness have been observed between elderly and other adult patients.

CONTRAINDICATIONS
Bimatoprost Ophthalmic Solution, 0.03% is contraindicated in patients with hypersensitivity to bimatoprost or to any of the ingredients.

SPECIAL WARNINGS & PRECAUTIONS FOR USE:
Pigmentation

Bimatoprost Ophthalmic Solution has been reported to cause changes to pigmented tissues. The most frequently reported changes have been increased pigmentation of the iris, periorbital tissue(eyelid) and eyelashes. Pigmentation is expected to increase as long as bimatoprost is administered. The pigmentation change is due to increased melanin content in the melanocytes- rather than to an increase in the number of melanocytes. After discontinuation of bimatoprost, pigmentation of the iris is likely to be permanent, while pigmentation of the periorbital tissue and eyelash changes have been reported to be reversible in some patients. Patients who receive treatment should be informed of the possibility of increased pigmentation. The long term effects of increased pigmentation are not known.

Iris color change may not be noticeable for several months to years. Typically, the brown pigmentation around the pupil spreads concentrically towards the periphery of the iris and the entire iris or parts of the iris become more brownish. Neither nevi nor freckles of the iris appear to be affected by treatment. While treatment with bimatoprost ophthalmic solution, 0.03% can be continued in patients who develop noticeably increased iris pigmentation, these patients should be examined regularly.

Eyelash Changes
Bimatoprost Ophthalmic Solution, 0.03% may gradually change eyelashes and vellus hair in the treated eye. These changes include increased length, thickness, and number of lashes. Eyelash changes are usually reversible upon discontinuation of treatment.

Intraocular Inflammation
Prostaglandin analogs, including bimatoprost, have been reported to cause intraocular inflammation. In addition, because these products may exacerbate inflammation, caution should be used in patients with active intraocular inflammation (e.g., uveitis).

Macular Edema
Macular edema, including cystoid macular edema, has been reported during treatment with bimatoprost ophthalmic solution. Bimatoprost ophthalmic solution, 0.03% should be used with caution in aphakic patients, in pseudophakic patients with a torn posterior lens capsule, or in patients with known risk factors for macular edema.

Bacterial Keratitis
There have been reports of bacterial keratitis associated with the use of multiple-dose containers of topical ophthalmic products. These containers had been inadvertently contaminated by patients who, in most cases, had a concurrent corneal disease or a disruption of the ocular epithelial surface.

Use with Contact Lenses
Bimatoprost Ophthalmic Solution, 0.03% contains benzalkonium chloride, which may be absorbed by and cause discoloration of soft contact lenses. Contact lenses should be removed prior to instillation of bimatoprost ophthalmic solution, 0.03% and may be reinserted 15 minutes following its administration.

INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION

No interaction studies have been performed.

No interactions are anticipated in humans, since systemic concentrations of bimatoprost are extremely low (less than 0.2 ng/mL) following ocular dosing with bimatoprost 0.3 mg/mL eye drops, solution (multi-dose formulation). Bimatoprost is biotransformed by any of multiple enzymes and pathways, and no effects on hepatic drug metabolizing enzymes were observed in preclinical studies.

In published clinical studies, bimatoprost was used concomitantly with a number of different ophthalmic beta-blocking agents without evidence of interactions.

Concomitant use of bimatoprost and anti-glaucomatous agents other than topical beta-blockers has not been evaluated during adjunctive glaucoma therapy.

There is a potential for the IOP-lowering effect of prostaglandin analogues to be reduced in patients with glaucoma or ocular hypertension when used with other prostaglandin analogues.

PREGNANCY & LACTATION

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies of bimatoprost ophthalmic solution, 0.03% administration in pregnant women. There is no increase in the risk of major birth defects or miscarriages based on bimatoprost post-marketing experience.

Because animal reproductive studies are not always predictive of human response bimatoprost ophthalmic solution, 0.03% should be administered during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Lactation
It is not known whether topical ocular treatment with bimatoprost ophthalmic solution, 0.03% could result in sufficient systemic absorption to produce detectable quantities in human milk. In animal studies, bimatoprost has been shown to be present in breast milk of lactating rats at an intravenous dose (i.e., 1 mg/kg) 324 times the RHOD (on m^2 g/m basis), however no animal data is available at clinically relevant doses.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for bimatoprost ophthalmic solution, 0.03% and any potential adverse effects on the breastfed child from bimatoprost ophthalmic solution, 0.03%.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES
Bimatoprost has negligible influence on the ability to drive and use machines. As with any ocular treatment, if transient blurred vision occurs at instillation, the patient should wait until the vision clears before driving or using machines.

UNDESIRABLE EFFECTS
The following adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

Clinical Trials Experience
Because published clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In published clinical trials, the most frequent events associated with the use of bimatoprost ophthalmic solution, 0.03% occurring in approximately 15% to 45% of patients, in descending order of incidence, included conjunctival hyperemia, growth of eyelashes, and ocular pruritus.

Approximately 3% of patients discontinued therapy due to conjunctival hyperemia ocular adverse events occurring in approximately 3 to 10% of patients, in descending order of incidence, included ocular dryness, visual disturbance, ocular burning, foreign body sensation,eye pain, pigmentation of the periocular skin, blepharitis, cataract, superficial punctate keratitis,periorbital erythema, ocular irritation, and eyelash darkening. The following ocular adverse events reported in approximately 1 to 3% of patients, in descending order of incidence, included:eye discharge, tearing, photophobia, allergic conjunctivitis, asthenopia, increases in iris pigmentation, and conjunctival edema. In less than 1% of patients, intraocular inflammation was reported as iritis.

Systemic adverse events reported in approximately 10% of patients were infections (primarily colds and upper respiratory tract infections). The following systemic adverse events reported in approximately 1 to 5% of patients, in descending order of incidence, included headaches,abnormal liver function tests, asthenia and hirsutism.

Post-marketing Experience
The following adverse reactions have been identified during postapproval use of bimatoprost ophthalmic solution, 0.03%. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. The reactions, which have been chosen for inclusion due to either their seriousness, frequency of reporting, possible causal connection to bimatoprost ophthalmic solution, or a combination of these factors, include: abnormal hair growth, asthma like symptoms, dizziness, dyspnea, eyelid edema, hypersensitivity reaction including signs and symptoms of eye allergy and allergic dermatitis, hypertension, nausea, and periorbital and lid changes including deepening of the eyelid sulcus.

OVERDOSE
No information is available on overdosage in humans. If overdose with bimatoprost ophthalmic solution, 0.03% occurs, treatment should be symptomatic.

In oral (by gavage) mouse and rat general toxicity studies, doses up to 100 mg/kg/day did not produce any toxicity. This dose expressed as $mg/m^2$is at least 70 times higher than the accidental dose of one bottle of bimatoprost ophthalmic solution, 0.03% for a 10 kg child.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
Pharmacotherapeutic group:Ophthalmologicals, prostaglandin analogues, ATC code:S01EE03.

Clinical Pharmacology
Bimatoprost ophthalmic solution, 0.03% is a synthetic prostamide analog with ocular hypotensive activity.

Mechanism of Action
Bimatoprost, a prostaglandin analog, is a synthetic structural analog of prostaglandin with ocular hypotensive activity. It selectively mimics the effects of naturally occurring substances,prostamides. Bimatoprost is believed to lower intraocular pressure (IOP) in humans by increasing outflow of aqueous humor through both the trabecular meshwork and uveoscleral routes. Elevated IOP presents a major risk factor for glaucomatous field loss. The higher the level of IOP, the greater the likelihood of optic nerve damage and visual field loss.

Pharmacokinetics properties
Absorption: After one drop of bimatoprost ophthalmic solution, 0.03% was administered once daily to both eyes of 15 healthy subjects for two weeks, blood concentrations peaked within 10 minutes after dosing and were below the lower limit of detection (0.025 ng/mL) in most subjects within 1.5 hours after dosing. Mean C_{max} and AUC_0 to $_{24hr}$ values were similar on days 7 and 14 at approximately 0.08 ng/mL and 0.09 nghr/mL, respectively, indicating that steady state was reached during the first week of ocular dosing. There was no significant systemic drug accumulation over time.

Distribution: Bimatoprost is moderately distributed into body tissues with a steady-state volume of distribution of 0.67 L/kg. In human blood, bimatoprost resides mainly in the plasma.

Approximately 12% of bimatoprost remains unbound in human plasma.

Metabolism: Bimatoprost is the major circulating species in the blood once it reaches the systemic circulation following ocular dosing. Bimatoprost then undergoes oxidation, N-deethylation and glucuronidation to form a diverse variety of metabolites.

Elimination: Following an intravenous dose of radiolabeled bimatoprost (3.12 mcg/kg) to six healthy subjects, the maximum blood concentration of unchanged drug was 12.2 ng/mL and decreased rapidly with an elimination half-life of approximately 45 minutes. The total blood clearance of bimatoprost was 1.5 L/hr/kg. Up to 67% of the administered dose was excreted in the urine while 25% of the dose was recovered in the feces.

Preclinical Safety Data

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Bimatoprost was not carcinogenic in either mice or rats when administered by oral gavage for 104 weeks at doses of up to 2 mg/kg/day and 1 mg/kg/day respectively (at least 192 and 291 times the human systemic exposure at the RHOD, respectively, based on blood AUC levels).

Mutagenesis

Bimatoprost was not mutagenic or clastogenic in the Ames test, in the mouse lymphoma test, or in the in vivo mouse micronucleus tests.

Impairment of Fertility

Bimatoprost did not impair fertility in male or female rats at doses up to 0.6 mg/kg/day (at least 103 times the human systemic exposure at the RHOD, based on blood AUC levels).

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

Incompatibilities: Not applicable.

Special precautions for storage: Not Applicable

Storage Condition: Store below 30°C.
Use this Solution within 4 weeks after opening the vial.

Nature and contents of container: 3 mL solution in 5 mL LDPE vial. Such vial packed in a carton along with pack insert.

Shelf-life: 24 Months, 4 weeks after first opening.

VERSION No. : 00

LAST REVISION DATE: Mar 03, 2020

Manufacturing Authorization Holder	Manufacturer
Ajanta Pharma Limited Ajanta House, Charkop Kandivli (West) Mumbai - 400 067, India. Tel : +91-22-6606 1000 Fax : (0091) 22-66061200/ 300 Email : info@ajantapharma.com	Ciron Drugs & Pharmaceuticals Pvt. Ltd. N-118, 118/1, 119, 119/1, 119/2, 113 MIDC, Tarapur, Boisar, Dist. Thane 401506, Maharashtra State, India

Pharma Code : 100000 Minicode

Direction for Travel

Date	: 08.04.2020
Artist	: SPC
Product	: BIMAT Eye Drops
Actual Size	: 420 x 210 mm
Ref artwork	: -
Colour	: BLACK
Country	: ----

BACK

Rx BIMAT

Solution ophtalmique debimatoprost 0.03% w/v

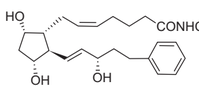
FORMULE
Chaque ml contient

Bimatoprost	0,3 mg
Chlorure de benzalkonium USP/NF	0,005% w/v
(Comme conservation)	
Véhicule aqueux stérile	q.s.

FORME POSOLOGIQUE
Solution ophtalmique (gouttes pour les yeux)

Catégorie de distribution:
Médicaments sur ordonnance seulement ou POM

DESCRIPITION
La solution ophtalmique de bimatoprost est une solution ophtalmique topique stérile. Bimatoprost est un analogue de prostamide synthétique avec hypotensivité oculaire. Bimatoprost est décrit chimiquement comme(Z)-7-[1R, 2R, 3R,5S)-3, 5-Dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-5-phényle-1-penténylе]cyclopentyle]-5-N-éthylheptenamide. Bimatoprost a un poids moléculaire de 415,58. Sa formule empirique est C25H37NO4et sa formule structurelle est :



LISTE EXCIPIENT
Chlorure de benzalkonium, Phosphate de dihydrogène de potassium, Phosphate d'hydrogène de disodium anhydre, Polyoxyl 40 Huile de ricin hydrogénée, chlorure de sodium, acide chlorhydrique, eau pour les injections.

PARTICULARITÉS CLINIQUES

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES
La solution ophtalmique de bimatoprost, 0,03% est indiqué pour la réduction de la pression intraoccularée élevée dans les patients présentant le glaucome d'angle ouvert ou l'hypertension oculaire.

EFFETS NOTOIRES DES EXCIPIENTS :

Chlorure de benzalkonium : Dans les préparations ophtalmiques, le chlorure de benzalkonium est l'un des conservateurs les plus utilisés, à une concentration de 0,01-0,02% w/v.
Le chlorure de benzalkonium a été rapporté pour causer la kératopathiepunctée et/ou la kératopathie ulcéreuse toxique, peut causer l'irritation d'œil et est connue pour décolorer des lentilles de contact molles. Les lentilles de contact peuvent absorber le chlorure de benzalkonium et celles-ci doivent être enlevées avant d'appliquer BIMAT mais peuvent être réinsérées après 15 minutes.

Phosphate de dihydrogène de potassium : Il y avait quelques preuves pour suggérer que les patients qui ont déjà eu des dommages graves à la cornée pourraient développer la calcification pendant le traitement avec des gouttes d'œil phosphate-contenant. Cela pourrait contribuer à une perte visuelle supplémentaire, qui dans certains cas nécessite un traitement supplémentaire, y compris la chirurgie. Cependant, la calcification associée au phosphate était extrêmement rare. En outre, certains patients présentant de graves dommages à la cornée ont développé une calcification en dépit de ne pas utiliser des médicaments pour les yeux contenant du phosphate

Disodium phosphate d'hydrogène : Disodium phosphate d'hydrogène est largement utilisé comme excipient dans les formulations pharmaceutiques parentérales, orales et topiques. L'administration excessive du phosphate, particulièrement par voie intraveineuse, par voie rectale, ou dans les patients présentant l'échec rénal, peut causer l'hyper phosphatémie qui peut mener à l'hypocalcémie ou à d'autres déséquilibres graves d'électrolyte. Cependant, le niveau de disodium phosphate d'hydrogène est utilisé comme excipient dans une formulation pharmaceutique n'est généralement pas associé à des effets indésirables.

Chlorure de sodium : En tant qu'excipient, le chlorure de sodium peut être considéré comme un matériau essentiellement non toxique et non irritant. Cependant, des effets toxiques après l'ingestion orale de 0,5 à 1,0 g/kg de poids corporel chez les adultes peuvent se produire. L'ingestion orale de plus grandes quantités de chlorure de sodium, par exemple 1000 g dans 600 mL d'eau, est nocive et peut induire une irritation du tractus gastro-intestinal, des vomissements, de l'hypernatrémie, de la détresse respiratoire, des convulsions ou de la mort.

Acide chlorhydrique : Lorsqu'il est utilisé dilué, à faible concentration, l'acide chlorhydrique n'est habituellement pas associé à des effets indésirables. Cependant, la solution concentrée est corrosive et peut causer de graves dommages au contact avec les yeux et la peau ou si ingéré.

POSOLOGIE ET MÉTHODE D'ADMINISTRATION

La dose recommandée est une goutte dans l'œil affecté(s) une fois par jour dans la soirée.
La solution ophtalmique de bimatoprost, 0,03% ne devrait pas être administré plus d'une fois par jour puisque il a été montré que l'administration plus fréquente des analogues de prostaglandine peut diminuer l'effet de réduction de pression intraoculaire.
La réduction de la pression intraoculaire commence environ 4 heures après que la première administration avec un effet maximal atteint dans un délai d'environ 8 à 12 heures.
La solution ophtalmique de bimatoprost, 0,03% peut être utilisé en même temps avec d'autres produits de médicaments ophtalmiques topiques pour abaisser la pression intraoculaire. Si plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, les médicaments doivent être administrés au moins cinq (5) minutes d'intervalle.

Utilisation pédiatrique
L'utilisation chez les patients pédiatriques de moins de 16 ans n'est pas recommandée en raison de préoccupations potentielles en matière de sécurité liées à une pigmentation accrue à la suite d'une utilisation chronique à long terme.

Utilisation gériatrique
Aucune différence clinique globale en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients adultes.

CONTRE-INDICATIONS
La solution ophtalmique de bimatoprost, 0,03% est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypersensibilité au bimatoprost ou à l'un des ingrédients.

AVERTISSEMENTS SPÉCIAUX ET PRÉCAUTIONS À UTILISER :
Pigmentation

La solution ophtalmique de bimatoprost a été rapportée pour causer des changements aux tissus pigmentés. Les changements les plus fréquemment rapportés ont été une pigmentation accrue de l'iris, du tissu périorbitaire (paupière) et des cils. On s'attend à ce que la pigmentation augmente aussi longtemps que le bimatoprost est administré. Le changement de pigmentation est dû à l'augmentation de la teneur en mélanine dans les mélanocytes plutôt qu'à une augmentation du nombre de mélanocytes. Après l'arrêt du bimatoprost, la pigmentation de l'iris est susceptible d'être permanente, tandis que la pigmentation du tissu périorbitaire et des changements de cils ont été rapportés pour être réversible dans quelques patients. Les patients qui reçoivent le traitement devraient être informés de la possibilité d'une pigmentation accrue. Les effets à long terme de l'augmentation de la pigmentation ne sont pas connus.

Le changement de couleur d'iris peut ne pas être perceptible pendant plusieurs mois à des années. Typiquement, la pigmentation brune autour de la pupille se propage concentriquement vers la périphérie de l'iris et l'iris entier ou des parties de l'iris deviennent plus brunâtres. Ni ne nevi ni taches de rousseur de l'iris ne semblent être affectés par le traitement. Tandis que le traitement avec la solution ophtalmique de bimatoprost, 0.03% peut être continué dans les patients qui développent la pigmentation sensiblement augmentée d'iris, ces patients devraient être examinés régulièrement.

Changements de cils
La solution ophtalmique de bimatoprost, 0,03% peut changer progressivement les cils et les cheveux de velours dans l'œil traité. Ces changements comprennent l'augmentation de la longueur, de l'épaisseur et du nombre de cils. Les changements de cils sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Inflammation intraoculaire
Des analogues de prostaglandine, y compris le bimatoprost, ont été rapportés pour causer l'inflammation intraoculaire. En outre, parce que ces produits peuvent exacerber l'inflammation, la prudence doit être utilisée chez les patients souffrant d'inflammation intraoculaire active (p. ex., uvéite).

Œdème maculaire
L'œdème maculaire, y compris l'œdème maculaire cystoïde, a été rapporté pendant le traitement avec la solution ophtalmique de bimatoprost. La solution ophtalmique de bimatoprost, 0.03% devrait être employée avec prudence dans les patients aphaques, dans les patients pseudophaques présentant une capsule postérieure déchirée de lentille, ou des patients hospitalisés avec des facteurs de risque connus pour l'œdème maculaire.

Keratite bactérienne
Il y a eu des rapports de keratitis bactérien lié à l'utilisation des récipients multiples-dose des produits ophtalmiques topiques. Ces contenants avaient été contaminés par inadvertance par des patients qui, dans la plupart des cas, avaient une maladie cornéenne concomitante ou une perturbation de la surface oculaire.

Utilisation avec lentilles de contact
La solution ophtalmique de bimatoprost, 0,03% contient du chlorure de benzalkonium, qui peut être absorbé par et causer une décoloration des lentilles de contact molles. Les lentilles de contact doivent être enlevées avant l'instillation de la solution ophtalmique de bimatoprost, 0,03% et peuvent être réinsérées 15 minutes après son administration.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Aucune interaction n'est prévue chez l'homme, puisque les concentrations systémiques de bimatoprost sont extrêmement faibles (moins de 0,2 ng/mL) suivant le dosage oculaire avec des gouttes d'œil de bimatoprost de 0,3 mg/mL, solution (formulation multi-dose). Bimatoprost est biotransformé par l'une des enzymes et des voies multiples, et aucun effet sur les enzymes de métabolisation de drogue hépatique n'a été observé dans des études précliniques.

Dans les études cliniques publiées, le bimatoprost a été utilisé en même temps avec un certain nombre d'agents bêta-bloquants ophtalmiques différents sans preuve d'interactions.
L'utilisation concomitante des agents de bimatoprost et d'anti-glaucomateuse autres que les bêta-bloquants topiques n'a pas été évaluée pendant la thérapie de glaucome auxiliaire.
Il y a un potentiel pour l'effet IOP-abaissement des analogues de prostaglandine pour être réduit dans les patients présentant le glaucome ou l'hypertension oculaire une fois employée avec d'autres analogues de prostaglandine.

GROSSESSE ET LACTATION
Grossesse
Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur la solution ophtalmique debimatoprost, soit 0,03 % d'administration chez les femmes enceintes. Il n'y a pas d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures ou de fausses couches basées sur l'expérience bimatoprost post-commercialisation.

Puisque les études de reproduction animale ne sont pas toujours prédictives de la réponse humaine bimatoprost solution ophtalmique, 0.03% devraient être administrés pendant la grossesse seulement si l'avantage potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Lactation
On ne sait pas si le traitement oculaire topique avec la solution ophtalmique debimatoprost, 0.03% pourrait avoir comme conséquence l'absorption systémique suffisante pour produire des quantités détectables dans le lait humain. Dans les études animales, le bimatoprost s'est avéré présent dans le lait maternel des rats allaitants à une dose intraveineuse (c.-à-d. 1 mg/kg) 324 fois le RHOD (sur la base de m^2 g/m), mais aucune donnée animale n'est disponible à des doses cliniquement pertinentes.
Les avantages pour le développement et la santé de l'allaitement maternel devraient être pris en considération avec le besoin clinique de la mère pour la solution ophtalmique debimatoprost, 0,03% et tous les effets indésirables potentiels sur l'enfant allaité de la solution ophtalmique debimatoprost, 0,03%.

EFFETS SUR LA CAPACITÉ DE CONDUIRE ET D'UTILISER DES MACHINES
Bimatoprost a une influence négligeable sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Comme avec n'importe quel traitement oculaire, si la vision floue transitoire se produit à l'instillation, le patient doit attendre que la vision se dégage avant de conduire ou d'utiliser des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables suivants sont décrits ailleurs dans l'étiquetage :

Expérience des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques publiés sont menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Dans les essais cliniques publiés, les événements les plus fréquents liés à l'utilisation de la solution ophtalmique de bimatoprost, 0,03% se produisant dans environ 15% à 45% des patients, dans l'ordre décroissant d'incidence, inclus hyperémie conjonctive, croissance des cils, et pruritus oculaire.
Environ 3% des patients ont discontinué la thérapie due aux événements défavorables d'hyperémie conjonctive se produisant dans approximativement 3 à 10% de patients, dans l'ordre décroissant d'incidence, ont inclus la sécheresse oculaire, la perturbation visuelle, la brûlure oculaire, la sensation de corps étranger, la douleur d'œil, la pigmentation de la peau periculaire, la blépharite, la cataracte, la kératite perpétérale, l'érythème périorbitaire, l'irritation oculaire, et l'obscurcissement des cils. Les événements indésirables oculaires suivants rapportés dans approximativement 1 à 3% de patients, dans l'ordre décroissant de l'incidence, ont inclus : décharge d'œil, déchirure, photophobie, conjonctivite allergique, asthénopie, augmentation de la pigmentation d'iris, et œdème conjonctif. Dans moins de 1% de patients, l'inflammation intraoculaire a été rapportée comme iritis.

Les effets indésirables systémiques signalés chez environ 10 % des patients étaient des infections (principalement des rhumes et des infections des voies respiratoires supérieures). Les événements indésirables systémiques suivants rapportés environ 1 à 5% de patients, dans l'ordre décroissant de l'incidence, ont inclus des maux de tête, des essais anormaux de fonction hépatique, l'asthénie et l'hirsutisme.

Expérience post-marketing
Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-approbation de la solution ophtalmique debimatoprost, 0,03%. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition aux drogues. Les réactions, qui ont été choisies pour l'inclusion en raison de leur gravité, la fréquence des rapports, le lien de causalité possible à la solution ophtalmique de bimatoprost, ou une combinaison de ces facteurs, comprennent: croissance anormale des cheveux, asthme comme les symptômes, vertiges, dyspnée, œdème du couvercle oculaire, réaction d'hypersensibilité, y compris les signes et symptômes de l'allergie oculaire et la dermatite allergique, hypertension, nausées, et les changements perbitioraux et couvercle, y compris l'approfondissement du sulcus de paupière.

SURDOSAGE
Aucune information n'est disponible sur le surdosage chez l'homme. Si le surdosage avec la solution ophtalmique de bimatoprost, 0.03% se produit, le traitement devrait être symptomatique.
Dans les études orales (par gavage) de la souris et du rat sur la toxicité générale, les doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont produit aucune toxicité. Cette dose exprimée sous forme de mg/m2 est au moins 70 fois plus élevée que la dose accidentelle d'une bouteille de la solution ophtalmique de bimatoprost, 0,03% pour un enfant de 10 kg.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
Groupe pharmacothérapeutique: Ophthalmologiques, analogues de prostaglandine, Code ATC:S01EE03.

Pharmacologie clinique
La solution ophtalmique de bimatoprost, 0,03% est un analogue de prostamide synthétique avec l'activité hypotensive oculaire.

Mécanisme d'action
Bimatoprost, un analogue de prostaglandine, est un analogue structurel synthétique de prostaglandine avec l'activité hypotensive oculaire. Il imite sélectivement les effets des substances naturelles, les prostamides. Bimatoprost est censé abaisser la pression intraoculaire (IOP) chez l'homme en augmentant l'écoulement de l'humour aqueux par le maillage trabculaire et les voies uvéosclérale. L'IOP élevé présente un facteur de risque majeur pour la perte de champ de glaucomateuse. Plus le niveau de l'IOP est élevé, plus la probabilité de lésions nerveuses optiques et de perte visuelle de champ est grande.

Propriétés pharmacocinétiques
Absorption : Après une goutte de solution ophtalmique de bimatoprost, 0,03 % a été administrée une fois par jour aux deux yeux de 15 sujets en bonne santé pendant deux semaines, les concentrations de sang ont atteint un sommet dans les 10 minutes après le dosage et étaient inférieures à la limite inférieure de détection (0,025 ng/mL) dans la plupart des sujets avec 1,5 heure après le dosage. Les valeurs moyennes de C_{max} et d'AUC, à $_{24h}$ étaient semblables aux jours 7 et 14 à environ 0,08 mg/mL et 0,09 mg/mL, respectivement, ce qui indique que l'état stable a été atteint au cours de la première semaine de dosage oculaire. Il n'y avait pas d'accumulation systémique significative de drogue au fil du temps.
Distribution : Bimatoprost est modérément distribué dans les tissus du corps avec un volume de distribution stable de 0,67 L/kg. Dans le sang humain, le bimatoprost réside principalement dans le plasma.
Environ 12 % du bimatoprost reste non relié au plasma humain.
Métabolisme: Bimatoprost est la principale espèce circulante dans le sang une fois qu'il atteint la circulation systémique après le dosage oculaire. Bimatoprost subit alors l'oxydation, la N-deethylation et la glucuronidation pour former une variété diverse de métaboliites.
Élimination : À la suite d'une dose intraveineuse de bimatoproste étiqueté radio (3,12 mcg/kg) à six sujets sains, la concentration sanguine maximale de drogue inchangée était de 12,2 ng/mL et a diminué rapidement avec une demi-vie d'élimination d'environ 45 minutes. Le dégagement sanguin total du bimatoprost était de 1,5 L/h/kg. Jusqu'à 67 % de la dose administrée a été excrétée dans l'urine tandis que 25 % de la dose a été récupérée dans les excréments.

Données de sécurité précliniques
Carcinogenèse, Mutagénèse, Déficience de la fertilité
Carcinogenèse
Bimatoprost n'était pas cancérogène chez les souris ou les rats lorsqu'il était administré par gavage oral pendant 104 semaines à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg/jour et 1 mg/kg/jour respectivement (au moins 192 et 291 fois l'exposition systémique humaine au RHOD, respectivement, basée sur les niveaux sanguins d'AUC).
Mutagénèse
Bimatoprost n'était pas mutagénique ou clastogénique dans le test d'Ames, dans le test de lymphome de souris, orin les tests de micronucléus de souris in vivo.
Déficience de la fertilité
Bimatoprost n'a pas altérer la fertilité chez les rats mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 0,6 mg/kg/jour (au moins 103 fois l'exposition systémique humaine au RHOD, basée sur les niveaux de sang AUC).

PARTICULARITÉS PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités: Non applicable.

Précautions spéciales pour le stockage : Non applicable

Condition de stockage : Conserver en dessous de 30°C.
Utilisez la solution dans un délai de 4 semaines après l'ouverture du flacon.

Nature et contenu du contenant : solution de 3 ml en flacon LDPE de 5 ml. Une telle fiole emballée dans un carton avec insert de paquet.

Durée de conservation : 24months, 4 semaines après la première ouverture.

NUMÉRO DE VERSION : 00

DERNIÈRE DATE DE RÉVISION : 03 mars 2020

Titulaire de l'autorisation de fabrication	Fabricant
Ajanta Pharma Limited Ajanta House, Charkop Kandivli (West) Mumbai - 400 067, India. Tel : +91-22-6606 1000 Fax : (0091) 22-66061200/ 300 Email : info@ajantapharma.com	Ciron Drugs & Pharmaceuticals Pvt. Ltd. N-118, 118/1, 119, 119/1, 119/2, 113 MIDC, Tarapur, Boisar, Dist. Thane 401506, Maharashtra State, India