

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amiriox 0,3 mg/mL collirio, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di soluzione contiene 0,3 mg di bimatoprost.

Eccipiente con effetti noti: fosfati.

Ogni mL di soluzione contiene 0,95 mg di fosfati.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione limpida, incolore.

pH: da 6,8 a 7,8

Osmolalità: da 280 a 320 mOsmol/kg

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare elevata nel glaucoma cronico ad angolo aperto e nell'ipertensione oculare negli adulti (come monoterapia o come terapia aggiuntiva ai beta-bloccanti).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose consigliata è di una goccia nell'occhio(i) affetto(i), una volta al giorno, da somministrare alla sera. La dose non deve superare una applicazione quotidiana, in quanto somministrazioni più frequenti possono ridurre l'effetto ipotensivo sulla pressione oculare.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Amiriox nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite.

##### Posologia in pazienti con compromissione epatica e renale:

Il Bimatoprost non è stato studiato in pazienti con compromissione renale o compromissione epatica moderata o severa, pertanto, è necessario utilizzarlo con cautela in questi pazienti. In pazienti con un'anamnesi di lieve malattia epatica o alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e/o bilirubina anormali all'inizio della terapia, bimatoprost 0,3mg/mL collirio, soluzione (formulazione multidose con conservante) non ha determinato effetti avversi sulla funzione epatica in 24 mesi di trattamento.

##### Modo di somministrazione

Solo per uso oftalmico.

Amiriox è una soluzione sterile che non contiene alcun conservante.

Praticando l'occlusione nasolacrimale o chiudendo le palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico si riduce. Ciò può determinare una riduzione degli effetti indesiderati sistemici e un aumento dell'attività locale.

Prima dell'instillazione è necessario rimuovere le lenti a contatto, che possono essere riapplicate 15 minuti dopo la somministrazione.

Se si utilizza più di un medicinale oftalmico per uso topico, ciascuno dei medicinali deve essere somministrato a distanza di almeno 5 minuti. Gli unguenti oftalmici devono essere somministrati per ultimi.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Oculari

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati circa la possibilità di allungamento delle ciglia, imbrunimento delle palpebre e aumento della pigmentazione iridea, poiché tali reazioni sono state rilevate durante il trattamento con bimatoprost. Alcuni di questi cambiamenti potrebbero essere permanenti e potrebbero causare differenze di aspetto tra i due occhi quando è solo un occhio ad essere sottoposto a trattamento. È probabile che l'aumento della pigmentazione iridea sia permanente. Il cambiamento della pigmentazione è dovuto ad un aumento del contenuto di melanina nei melanociti piuttosto che ad un aumento del numero di melanociti. Gli effetti a lungo termine dell'aumento della pigmentazione iridea non sono noti. I cambiamenti di colore dell'iride osservati in seguito a somministrazione oftalmica di bimatoprost possono non essere visibili per diversi mesi o anni. Di solito la pigmentazione marrone intorno alla pupilla si espande in modo concentrico verso la periferia dell'iride e tutta o parti dell'iride acquistano una colorazione tendente al marrone. Sembra che il trattamento non abbia alcun effetto né sui nevi né sulle areole dell'iride. A 3 mesi, l'incidenza dell'iperpigmentazione dell'iride con bimatoprost 0,3 mg/mL, monodose, era dello 0,3%. A 12 mesi, l'incidenza della pigmentazione iridea con bimatoprost 0,3mg/mL (formulazione multidose con conservante) era dell'1,5% (vedere paragrafo 4.8) e non aumentava nei 3 anni successivi di trattamento. In alcuni pazienti è stata segnalata la natura reversibile della pigmentazione del tessuto periorbitale.

L'edema maculare cistoide è stato riscontrato con frequenza non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) dopo il trattamento con bimatoprost 0,3 mg/mL collirio, soluzione (formulazione multidose con conservante). Pertanto, Amiriox deve essere usato con cautela nei pazienti che presentano fattori di rischio conosciuti per l'edema maculare (ad es. pazienti afachici, pseudofachici con lacerazione della capsula posteriore del cristallino).

Sono state registrate rare segnalazioni spontanee di riattivazione di precedenti infiltrazioni corneali o infezioni oculari con bimatoprost 0,3 mg/mL collirio, soluzione (formulazione multidose con conservante). Amiriox va usato con cautela nei pazienti con precedenti infezioni oculari virali significative (ad es. herpes simplex) o uveite/irite.

Amiriox non è stato studiato in pazienti affetti da malattie infiammatorie oculari, glaucoma neovascolare, infiammatorio, glaucoma ad angolo chiuso, glaucoma congenito o glaucoma ad angolo stretto.

##### Cutanee

Esiste la possibilità che si verifichi crescita di peli nelle aree in cui la soluzione di Amiriox viene ripetutamente in contatto con la superficie cutanea. È pertanto importante applicare Amiriox secondo le istruzioni ed evitare che scorra sulla guancia o su altre aree cutanee.

### Respiratorie

Amiriox non è stato studiato in pazienti con funzionalità respiratoria compromessa. Sebbene siano disponibili informazioni limitate in merito a pazienti con anamnesi di asma o BPCO, nel periodo post-marketing sono state segnalate esacerbazioni di asma, dispnea e BPCO, nonché casi di asma. La frequenza di questi sintomi non è nota. È necessario trattare con cautela i pazienti affetti da BPCO, asma o funzionalità respiratoria compromessa a causa di altre patologie.

### Cardiovascolari

Amiriox non è stato studiato in pazienti con blocco cardiaco di grado superiore al primo o insufficienza cardiaca congestizia non controllata. È stato registrato un numero limitato di segnalazioni spontanee di bradicardia o ipotensione con bimatoprost 0,3 mg/mL collirio, soluzione (formulazione multidose con conservante). Amiriox va usato con cautela nei pazienti predisposti a frequenza cardiaca bassa o pressione arteriosa bassa

### Altre informazioni

In studi su bimatoprost 0,3mg/ml in pazienti affetti da glaucoma o ipertensione oculare, è stato dimostrato che l'esposizione più frequente dell'occhio a più di una dose di bimatoprost al giorno può diminuire l'effetto di riduzione della PIO. I pazienti che utilizzano Amiriox congiuntamente ad altri analoghi delle prostaglandine devono sottoporsi a monitoraggio per individuare eventuali variazioni della pressione intraoculare.

Il Bimatoprost non è stato studiato in pazienti che portano lenti a contatto. Prima dell'instillazione è necessario rimuovere le lenti a contatto, che possono essere riapplicate 15 minuti dopo la somministrazione.

Sono stati riferiti casi di cheratite batterica associata all'uso di contenitori multidose di prodotti oftalmici per uso topico. Questi contenitori sono stati inavvertitamente contaminati dai pazienti che, nella maggior parte dei casi, presentavano una patologia oculare concomitante. I pazienti che presentano degradazione della superficie dell'epitelio oculare sono a maggior rischio di contrarre cheratite batterica.

I pazienti devono essere istruiti ad evitare che la punta del contenitore di erogazione entri in contatto con l'occhio o le strutture circostanti, in modo da evitare lesioni oculari e la contaminazione della soluzione.

I pazienti con anamnesi positiva per ipersensibilità da contatto con l'argento non devono usare questo medicinale perché le gocce erogate possono contenere tracce di argento.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Non si prevedono interazioni nell'uomo in quanto, dopo somministrazione oculare di bimatoprost 0,3 mg/mL collirio, soluzione (formulazione multidose con conservante) le concentrazioni sistemiche di bimatoprost sono estremamente basse (inferiori a 0,2 ng/mL). Il Bimatoprost viene biotrasformato attraverso diversi sistemi enzimatici. Negli studi preclinici effettuati, non sono stati riscontrati effetti su enzimi epatici deputati alla metabolizzazione dei farmaci.

Negli studi clinici, bimatoprost 0,3mg/mL (formulazione multidose con conservante) è stato utilizzato in concomitanza con diversi prodotti oftalmici beta-bloccanti senza alcuna evidenza di interazioni.

Amiriox non è stato valutato, nella terapia aggiuntiva antiglaucomatosa, con agenti diversi dai beta-bloccanti topici.

È possibile che l'effetto di riduzione della PIO degli analoghi delle prostaglandine (ad es. Amiriox) sia

minore nei pazienti affetti da glaucoma o ipertensione oculare se utilizzati congiuntamente ad altri analoghi delle prostaglandine (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di bimatoprost in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva a dosi elevate tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

Amiriox non deve essere utilizzato in gravidanza se non in casi di assoluta necessità.

##### Allattamento

Non è noto se bimatoprost venga escreto nel latte umano. Studi su animali hanno dimostrato che bimatoprost viene escreto nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Amiriox tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di bimatoprost sulla fertilità nell'uomo.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Amiriox altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Come per altri trattamenti per uso oftalmico, se all'applicazione delle gocce si verifica un transitorio offuscamento della visione, il paziente deve aspettare che la visione torni nitida prima di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

In uno studio clinico di 3 mesi, circa il 29% dei pazienti sottoposti a trattamento con bimatoprost 0,3 mg/mL monodose (priva di conservanti) ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state iperemia congiuntivale (per la maggior parte segnalate come lievi e di natura non infiammatoria) verificatasi nel 24% dei pazienti e prurito oculare verificatosi nel 4% dei pazienti. Circa lo 0,7% dei pazienti nel gruppo trattato con bimatoprost 0,3 mg/mL monodose (priva di conservanti) ha sospeso la terapia a causa di un qualsiasi evento avverso verificatosi nei 3 mesi di studio.

Le seguenti reazioni avverse sono state riscontrate nel corso di studi clinici effettuati con bimatoprost 0,3 mg/mL monodose (priva di conservanti) o nel periodo post-marketing. La maggior parte erano effetti oculari lievi, e nessuno di tipo grave:

Le reazioni avverse classificate come molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) sono presentate in base alla Classificazione per sistemi e organi in Tabella 1. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1**

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Frequenza</u>	<u>Reazione avversa</u>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	non comune	cefalea
	non nota	capogiro
<i>Patologie dell'occhio</i>	molto comune	iperemia congiuntivale
	comune	cheratite puntata, irritazione oculare, sensazione di corpo estraneo, occhio secco, dolore oculare, prurito oculare, crescita delle ciglia, eritema della palpebra
	non comune	astenopia, edema congiuntivale, fotofobia, lacrimazione aumentata, iperpigmentazione dell'iride, visione annebbiata, prurito della palpebra, edema della palpebra
	non nota	secrezione oculare, fastidio oculare
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	non nota	asma, esacerbazione asmatica, esacerbazione di BPCO e dispnea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	comune	iperpigmentazione cutanea (perioculare)
	non comune	crescita anormale dei peli o dei capelli
	non nota	colorazione anormale della pelle (perioculare)
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	non nota	reazione da ipersensibilità inclusi segni e sintomi di allergia oculare e dermatite allergica
<i>Patologie vascolari</i>	non nota	ipertensione

Negli studi clinici effettuati, oltre 1.800 pazienti sono stati trattati con bimatoprost 0,3mg/mL (formulazione multidose con conservante). Associando i dati di fase III in monoterapia ed in terapia aggiuntiva con bimatoprost 0,3 mg/mL (formulazione multidose con conservante), tra le reazioni avverse segnalate più di frequente figurano:

- crescita delle ciglia fino al 45% nel primo anno con una incidenza di nuovi casi che diminuisce al 7% a 2 anni e al 2% a 3 anni
- iperemia congiuntivale (prevalentemente segnalata come lieve e ritenuta essere di natura non-infiammatoria) fino al 44% nel primo anno con una incidenza di nuovi casi che diminuisce al 13% a 2 anni e al 12% a 3 anni
- prurito oculare fino al 14% dei pazienti nel primo anno con una incidenza di nuovi casi che diminuisce al 3% a 2 anni e allo 0% a 3 anni.

Meno del 9% dei pazienti ha dovuto sospendere il trattamento a causa di reazioni avverse nel primo anno con una incidenza di nuovi pazienti che interrompevano il trattamento del 3% sia a 2 sia a 3 anni.

La Tabella 2 elenca le reazioni avverse osservate in uno studio clinico della durata di 12 mesi con bimatoprost 0,3mg/mL (formulazione multidose con conservante), ma sono state riferite con una frequenza maggiore rispetto a bimatoprost 0,3mg/mL (formulazione monodose priva di conservanti).

La maggior parte era di tipo oculare, di grado da lieve a moderato e nessuna era grave.

**Tabella 2**

<b><u>Classificazione per sistemi e organi</u></b>	<b><u>Frequenza</u></b>	<b><u>Reazione avversa</u></b>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	comune	cefalea
<i>Patologie dell'occhio</i>	molto comune	prurito oculare, crescita delle ciglia
	comune	astenopia, edema congiuntivale, fotofobia, lacrimazione, incremento della pigmentazione iridea, visione annebbiata
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	comune	prurito della palpebra

Oltre alle reazioni avverse osservate con bimatoprost 0,3 mg/mL monodose (priva di conservanti), la Tabella 3 elenca ulteriori reazioni avverse osservate con bimatoprost 0,3 mg/mL (formulazione multidose con conservante). La maggior parte era di natura oculare, di grado da lieve a moderato e nessuna era grave.

**Tabella 3**

<b><u>Classificazione per sistemi e organi</u></b>	<b><u>Frequenza</u></b>	<b><u>Reazione avversa</u></b>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	non comune	capogiro
<i>Patologie dell'occhio</i>	comune	erosione della cornea, bruciore oculare, congiuntivite allergica, blefarite, peggioramento dell'acuità visiva, secrezione oculare, disturbo visivo, scurimento delle ciglia
	Non comune	Emorragia retinica, uveite, edema maculare cistoide, irite, blefarospasmo, retrazione della palpebra
	non nota	alterazioni periorbitali e della palpebra compreso l'infossamento del solco palpebrale
<i>Patologie vascolari</i>	comune	ipertensione
<i>Patologie gastrointestinali</i>	non comune	nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	non nota	eritema periorbitale
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	non comune	astenia
<i>Esami diagnostici</i>	comune	prova di funzionalità epatica anormale

Reazioni avverse segnalate con colliri contenenti fosfato:

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea associati all'uso di colliri contenenti fosfati in pazienti con cornea significativamente danneggiata.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni relative a sovradosaggio nell'uomo; è improbabile che si verifichi sovradosaggio con l'uso oftalmico.

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere di tipo sintomatico e di supporto. Nel caso bimatoprost 0,3 mg/mL collirio, soluzione, venga ingerito accidentalmente, potrebbe essere utile sapere che: in studi effettuati su ratti e topi della durata di due settimane si è riscontrato che la somministrazione orale di dosi fino a 100 mg/kg/al giorno non ha determinato alcuna tossicità. Tale dose espressa in mg/m<sup>2</sup> è almeno 70 volte superiore alla dose contenuta in un flacone di bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione accidentalmente somministrata a un bambino di 10 kg.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, analoghi della prostaglandina, codice ATC: S01EE03.

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione con il quale il bimatoprost riduce la pressione intraoculare nell'uomo si esplica nell'aumentare il deflusso dell'umore acqueo sia trabecolare sia uveo-sclerale. La riduzione della pressione intraoculare inizia all'incirca 4 ore dopo la prima somministrazione, l'effetto massimo si raggiunge all'incirca entro 8-12 ore. L'effetto dura almeno 24 ore.

Il Bimatoprost è un potente agente ipotensivo oculare. Esso è una prostamide sintetica, strutturalmente correlata alla prostaglandina F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), che non agisce attraverso nessuno dei recettori prostaglandinici conosciuti. Il Bimatoprost imita selettivamente gli effetti delle sostanze biosintetiche recentemente scoperte, chiamate prostamidi. Il recettore prostamidico, comunque, non è stato ancora strutturalmente identificato.

#### Efficacia clinica

Uno studio (in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli) della durata di 12 settimane ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di bimatoprost 0,3 mg/mL monodose (priva di conservanti) con bimatoprost 0,3mg/mL (formulazione multidose con conservante). Bimatoprost 0,3mg/mL monodose ha mostrato un'efficacia nella riduzione della PIO non inferiore rispetto a bimatoprost 0,3mg/mL (formulazione multidose con conservante) per una variazione della PIO dal basale nell'occhio peggiore in pazienti affetti da glaucoma o ipertensione oculare.

Bimatoprost 0,3mg/mL monodose ha ottenuto inoltre un'efficacia nella riduzione della PIO equivalente rispetto a bimatoprost 0,3mg/mL (formulazione multidose con conservante) nella PIO media dei due occhi a ciascuna rilevazione di follow-up alle settimane 2, 6 e 12.

Durante 12 mesi di trattamento in monoterapia con bimatoprost 0,3 mg/mL (formulazione multidose con conservante) su pazienti adulti, versus timololo, la variazione media rispetto al valore basale della pressione intraoculare misurata al mattino (08:00) variava da -7,9 a -8,8 mmHg. Ad ogni visita, nel corso dei 12 mesi di studio, i valori medi della PIO diurna, mostravano oscillazioni non superiori ad 1,3

mmHg nell'arco della giornata e non superavano mai i 18,0 mmHg.

In uno studio clinico a 6 mesi con bimatoprost 0,3mg/mL (formulazione multidose con conservante), versus latanoprost, è stata osservata una riduzione statisticamente superiore della PIO media al mattino (intervallo da -7,6 a -8,2 mmHg per bimatoprost versus un intervallo da -6,0 a -7,2 mmHg per latanoprost) in tutte le visite durante lo studio. L'iperemia congiuntivale, la crescita delle ciglia e il prurito oculare sono risultati più elevati in misura statisticamente significativa con bimatoprost rispetto a latanoprost, tuttavia, la percentuale d'interruzione dello studio dovuta ad effetti indesiderati è stata bassa e priva di differenze statisticamente significative.

In confronto al trattamento con il beta-bloccante da solo, la terapia combinata di beta-bloccanti e bimatoprost 0,3mg/mL (formulazione multidose con conservante) determinava una riduzione media della pressione intraoculare misurata al mattino (08:00) da -6,5 a -8,1 mmHg.

Esperienza limitata si ha in pazienti affetti da glaucoma ad angolo-aperto pseudoesfoliativo, glaucoma pigmentario e glaucoma cronico ad angolo chiuso con iridotomia pervia.

Durante gli studi clinici non sono stati riscontrati effetti clinicamente rilevanti sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di bimatoprost 0,3 mg/mL nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

*In vitro* il bimatoprost penetra bene nella cornea e nella sclera umana. Dopo somministrazione oculare negli adulti, l'esposizione sistemica a bimatoprost è molto bassa senza fenomeni di accumulo nel tempo. Dopo somministrazione giornaliera di una goccia di bimatoprost 0,3 mg/mL in entrambi gli occhi, per un periodo di due settimane, la concentrazione ematica raggiungeva il picco entro 10 minuti dopo l'instillazione e scendeva al di sotto del limite più basso di rilevazione (0,025ng/ml) entro 1,5 ore dopo la somministrazione. I valori medi di C<sub>max</sub> e AUC 0-24hrs sono risultati simili al 7° e al 14° giorno, ed erano rispettivamente circa 0,08 ng/ml e 0,09 ng•h/ml; questi valori indicano che si era raggiunta una concentrazione costante di bimatoprost durante la prima settimana di somministrazione oculare.

### Distribuzione

Il Bimatoprost viene distribuito moderatamente nei tessuti corporei e il volume sistemico di distribuzione nell'uomo allo steady-state è di 0,67 l/kg. Nel sangue umano, il bimatoprost si trova principalmente nel plasma. Il legame alle proteine plasmatiche di bimatoprost è di circa l'88%.

### Biotrasformazione

Dopo la somministrazione oculare il bimatoprost risulta il maggiore componente circolante nel sangue, una volta raggiunta la circolazione sistemica. Il Bimatoprost, sottoposto poi a ossidazione, N-deetilazione e glucuronidazione va a formare diversi metaboliti.

### Eliminazione

Il Bimatoprost viene eliminato principalmente tramite escrezione renale, fino al 67% di una dose endovenosa somministrata in volontari sani adulti veniva escreta per via urinaria, il 25% della dose veniva escreta tramite le feci. L'emivita di eliminazione, determinata dopo somministrazione endovenosa, è stata di circa 45 minuti; la clearance totale del sangue è stata di 1,5 l/h/kg.



### Caratteristiche nei pazienti anziani

Dopo due dosaggi giornalieri di bimatoprost 0,3 mg/mL, il valore medio di AUC<sub>0-24hr</sub> pari a 0,0634 ng•h/ml di bimatoprost nei pazienti anziani (soggetti di 65 anni o oltre) era significativamente più alto rispetto al valore di 0,0218 ng•h/ml riscontrato in pazienti giovani sani. Tuttavia, questo risultato non è importante dal punto di vista clinico in quanto l'esposizione sistemica sia nei soggetti anziani sia nei giovani rimaneva, con somministrazioni oculari, molto bassa. Non è stato riscontrato accumulo di bimatoprost nel sangue con il passare del tempo, e il profilo di sicurezza era lo stesso nei pazienti anziani e giovani.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Nelle scimmie la somministrazione oculare giornaliera di bimatoprost a concentrazioni  $\geq 0,3$  mg/ml per un anno, ha causato un aumento della pigmentazione iridea ed effetti perioculari reversibili dose-dipendenti, caratterizzati da un prominente solco superiore e/o inferiore ed allargamento della fessura palpebrale. Il meccanismo di aumento della pigmentazione iridea sembrerebbe dovuto ad una aumentata stimolazione nella produzione di melanina nei melanociti e non all'aumento del numero di melanociti. Non sono state osservate modificazioni funzionali o microscopiche legate agli effetti perioculari, ed è sconosciuto il meccanismo d'azione relativo ai cambiamenti perioculari riscontrati.

In una serie di studi *in vitro* e *in vivo* il bimatoprost non si è rivelato mutageno o carcinogeno.

Il Bimatoprost non ha compromesso la fertilità in ratti a dosi fino a 0,6 mg/kg/al giorno (almeno 103 volte la dose utilizzata per l'uomo). In studi sullo sviluppo dell'embrione/feto sono stati osservati aborti, ma non effetti sullo sviluppo, in topi e ratti, a dosi che erano, rispettivamente, almeno 860 o 1.700 volte più alte rispetto alle dosi umane. Queste dosi risultavano in esposizioni sistemiche di almeno, rispettivamente, 33 o 97 volte più alte di quelle indicate per l'uomo. In studi peri/post natali effettuati su ratti, la tossicità materna causava un periodo di gestazione ridotto, morte del feto e diminuzione del peso dei cuccioli, a dosi  $\geq 0,3$ mg/kg/al giorno (almeno 41 volte rispetto a quella indicata per l'uomo). Le funzioni neurocomportamentali della prole non erano coinvolte.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio fosfato dibasico dodecaidrato  
Acido citrico monoidrato  
Sodio cloruro  
Acido cloridrico, diluito (per l'aggiustamento del pH)  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.  
Eliminare 90 giorni dopo la prima apertura del flacone.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Dopo l'apertura del flacone, conservare per 90 giorni a temperatura inferiore a 25°C.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in LDPE bianco da 5 mL contenente 3 mL di soluzione con un contagocce in HDPE multidose e tappo a vite in HDPE anti-manomissione.

Il contagocce ha un sistema a valvola in silicone che impedisce il reflusso del liquido contaminato nel flacone e consente un afflusso di aria filtrata.

Dimensioni della confezione:

Confezioni di cartone da 1 o 3 flaconi, ciascuno contenente 3 mL di soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'AMMISSIONE IN COMMERCIO**

SIFI S.p.A.  
Via Ercole Patti 36  
95025 Aci Sant'Antonio (CT)  
Italia

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

048479012 - "0,3 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE" 1 FLACONE IN LDPE DA 3 ML CON CONTAGOCCE MULTIDOSE

048479024 - "0,3 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE" 3 FLACONI IN LDPE DA 3 ML CON CONTAGOCCE MULTIDOSE

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**