RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMATOPROST EG 0,1 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 0,1 mg di bimatoprost.
Una goccia contiene circa 2,5 microgrammi di bimatoprost.

Eccipiente con effetti noti:
Un ml di soluzione contiene 0,20 mg di benzalconio cloruro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.
Soluzione chiara, incolore.
pH 6.8 – 7.8; osmolalità 260 – 330 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 un'applicazione quotidiana, in quanto somministrazioni più frequenti possono ridurre l'effetto ipotensivo sulla pressione oculare.

Danno *renale e compromissione epatica:*

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

Popolazione pediatrica:

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Modo di somministrazione

Nel caso in cui si stiano utilizzando più farmaci oftalmici per uso topico, ciascun farmaco deve essere somministrato a distanza di almeno 5 minuti l'uno dall'altro.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6.1.

BIMATOPROST EG 0,1 mg/ml è controindicato nei pazienti che hanno avuto una precedente sospetta reazione avversa al benzalconio cloruro che ha determinato l'interruzione della terapia.

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 12 mesi, l'incidenza della pigmentazione iridea con BIMATOPROST EG 0,1 mg/ml collirio, soluzione era dello 0,5%. A 12 mesi, l'incidenza con bimatoprost 0,3 mg/ml era dell'1,5% (vedere paragrafo 4.8 Tabella 2) 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 (≥1/1.000, <1/100) dopo il trattamento con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione. Pertanto bimatoprost deve essere usato con cautela nei pazienti che presentano fattori di rischio noti 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. Bimatoprost deve essere usato con cautela nei pazienti con precedenti infezioni oculari virali significative (ad es. herpes simplex) o uveite/irite.

Bimatoprost 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.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Respiratorie
Bimatoprost non è stato studiato in pazienti con funzione respiratoria compromessa. Sebbene siano disponibili informazioni limitate in merito a pazienti con una storia 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 con funzionalità respiratoria compromessa a causa di altre patologie.

Cardiovascolari
Bimatoprost 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. Bimatoprost deve essere usato con cautela nei pazienti predisposti a bradicardia o ipotensione.

Altre informazioni
In studi su bimatoprost 0,3 mg/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 (vedere paragrafo 4.5). I pazienti che utilizzano bimatoprost congiuntamente ad altri analoghi delle prostaglandine devono sottoporsi a monitoraggio per individuare eventuali variazioni della pressione intraoculare.

Bimatoprost 0,1 mg/ml contiene come conservante il benzalconio cloruro (200 ppm), che può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide. A causa della presenza del benzalconio cloruro, si possono anche verificare irritazione oculare e scolorimento delle lenti a contatto morbide. Prima dell'instillazione è necessario rimuovere le lenti a contatto, che possono essere riapplicate 15 minuti dopo la somministrazione.

È stato riportato che il benzalconio cloruro, comunemente usato come conservante nei medicinali oftalmici, è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica. Poiché BIMATOPROST EG 0,1 mg/ml contiene 200 ppm di benzalconio cloruro (quattro volte la concentrazione presente in bimatoprost 0,3 mg/ml collirio), deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da secchezza oculare o la cui cornea potrebbe essere compromessa e nei pazienti che utilizzano diversi colliri contenenti benzalconio cloruro. Inoltre, per questi pazienti è necessario un controllo clinico in caso di uso prolungato del farmaco.

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.

Istruire i pazienti affinché evitino che la punta del flacone entri in contatto con l'occhio o le strutture circostanti in modo da evitare lesioni oculari e la contaminazione della soluzione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Non sono stati condotti studi di interazione.

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

Negli studi clinici, bimatoprost 0,3 mg/ml, collirio, soluzione è stato utilizzato in concomitanza con diversi prodotti oftalmici beta- bloccanti senza alcuna evidenza di interazione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

L'uso concomitante di bimatoprost e agenti antiglaucomatosi diversi dai beta bloccanti topici non è stato valutato durante la terapia aggiuntiva del glaucoma.
È possibile che l'effetto di riduzione della PIO degli analoghi delle prostaglandine (ad es. bimatoprost) 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 ed allattamento

Gravidanza
Non vi sono dati adeguati sull'uso di bimatoprost nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva a dosi elevate tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

Bimatoprost non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che il suo utilizzo non sia strettamente necessario.

Allattamento
Non è noto se il bimatoprost venga escreto nel latte materno. Studi sugli animali hanno mostrato escrezione di bimatoprost nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia con bimatoprost 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 del bimatoprost sulla fertilità umana.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Nell'ambito di uno studio clinico di fase III della durata di 12 mesi, circa il 38% dei pazienti trattati con bimatoprost 0,1 mg/ml collirio, soluzione è stato interessato da reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'iperemia congiuntivale (prevalentemente di grado da lievissimo a lieve e ritenuta essere di natura non-infiammatoria), occorsa nel 29% dei pazienti. Circa il 4% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di un qualsiasi evento avverso nel corso dello studio di 12 mesi.

Le seguenti reazioni avverse sono state riscontrate nel corso di studi clinici effettuati con bimatoprost 0,1 mg/ml collirio, soluzione o nel periodo post-marketing. La maggior parte sono stati effetti oculari lievi e nessuno di tipo grave.

Le reazioni avverse con frequenza molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥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 nella tabella 1 in base alla Classificazione per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 1

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazione da ipersensibilità inclusi segni e sintomi di allergia oculare e dermatite allergica
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	Molto comune	Iperemia congiuntivale
	Comune	Cheratite puntata, irritazione oculare, prurito oculare, crescita delle ciglia, dolore oculare, eritema della palpebra, prurito della
	Non comune	Astenopia, visione offuscata, disturbi congiuntivali, edema congiuntivale, iperpigmentazione dell'iride, moderasi, edema della
	Non nota	Pigmentazione delle palpebre, edema maculare, alterazioni periorbitali e delle palpebre, incluso infossamento del solco palpebrale, occhio secco
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Asma, esacerbazione dell'asma, esacerbazione della BPCO e
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Iperpigmentazione della cute,
	Non comune	Cute secca, croste del margine palpebrale, prurito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Irritazione in sede di instillazione

Negli studi clinici effettuati, oltre 1.800 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione. Associando i dati di fase III in monoterapia e in terapia aggiuntiva con bimatoprost 0,3 mg/ml tra le reazioni avverse verificatisi 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 di grado da lievissimo a lieve e ritenuta essere di natura non-infiammatoria) fino al 44% nel primo anno con un'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 un'incidenza che diminuisce al 3% a 2 anni e 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 che a 3 anni.

Nella tabella 2 vengono presentate ulteriori reazioni avverse segnalate con bimatoprost 0,3 mg/ml. La tabella include anche le reazioni avverse occorse con entrambe le formulazioni ma con diversa frequenza. La maggior parte sono stati effetti oculari di intensità da lieve a moderata e nessuno di

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

tipo grave: all'interno di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro
Patologie dell'occhio	Molto comune	Prurito oculare, crescita delle ciglia
	Comune	Erosione corneale, bruciore oculare, congiuntivite allergica, blefarite, peggioramento dell'acuità visiva, astenopia, edema congiuntivale, sensazione di corpo estraneo, secchezza oculare, dolore oculare, fotofobia, lacrimazione, secrezione oculare,
	Non comune	Emorragia retinica, uveite, edema maculare cistoide, irite, blefarospasmo, retrazione della palpebra, eritema periorbitale
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Irsutismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Astenia
Esami diagnostici	Comune	Anormalità nei test di funzionalità epatica

Reazioni avverse segnalate con colliri contenenti fosfato:

Casi di calcificazioni corneali sono stati segnalati molto raramente in associazione con l'uso di colliri contenenti fosfato in alcuni pazienti con cornee significativamente danneggiate.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio ed è improbabile che si verifichino con l'uso oftalmico.

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere di tipo sintomatico e di supporto. Nel caso bimatoprost venga ingerito accidentalmente, può 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^2 è almeno 210 volte superiore alla dose contenuta in un flacone di Bimatoprost 0,1 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 che 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 F2α (PGF2α), 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.

Durante uno studio cardine di 12 mesi su adulti trattati con bimatoprost 0,1 mg/ml collirio, i valori della PIO media diurna misurati ad ogni visita, nel corso del periodo di studio di 12 mesi differivano di non oltre 1,1 mmHg nell'arco della giornata e non superavano mai i 17,7 mmHg.

Bimatoprost 0,1 mg/ml collirio contiene benzalconio cloruro in una concentrazione di 200 ppm.

L'esperienza in pazienti affetti da glaucoma ad angolo-aperto pseudoesfoliativo e pigmentario, e glaucoma cronico ad angolo chiuso con iridotomia pervia, è limitata.

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

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia del bimatoprost 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 al bimatoprost è molto bassa senza fenomeni di accumulo nel tempo. In seguito a 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 (0,025 ng/ml) entro 1,5 ore dopo la somministrazione. I valori medi di C_{max} e AUC_{0-24hr} sono risultati simili al 7° e al 14° giorno, ed erano rispettivamente circa 0,08 ng/ml e 0,09 ng•hr/ml; questi valori indicano che si era raggiunta una concentrazione costante di bimatoprost durante la prima settimana di somministrazione oculare.

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 del 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. 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/hr/kg.

Caratteristiche nei pazienti anziani
Dopo due dosaggi giornalieri di bimatoprost 0,3 mg/ml, collirio, soluzione il valore medio di AUC_{0-24hr} pari a 0,0634 ng•hr/ml di bimatoprost nei pazienti anziani (soggetti di 65 anni o oltre) era significativamente più alto rispetto al valore di 0,0218 ng•hr/ml riscontrato in giovani adulti sani. Questo risultato non è tuttavia importante dal punto di vista clinico in quanto l'esposizione sistemica sia nei soggetti anziani che nei giovani rimaneva, con somministrazioni oculari, molto bassa. Non è stato riscontrato accumulo di bimatoprost nel sangue con il passare del tempo, mentre il profilo di sicurezza era lo stesso sia in pazienti anziani che giovani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non-clinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza clinica.

Nelle scimmie la somministrazione oculare giornaliera di bimatoprost a concentrazioni ≥ 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 e da un allargamento della fessura palpebrale. Il meccanismo di aumento della pigmentazione iridea sembra 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.

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

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 ≥ 0,3 mg/kg/al giorno (almeno 41 volte rispetto a quella indicata per l'uomo). Le funzioni neuro-comportamentali della prole non erano coinvolte.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Acido citrico monoidrato
Sodio fosfato dibasico eptaidrato

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Cloruro di sodio
Sodio idrossido o acido cloridrico (per regolare il pH)
Acqua purificata

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

30 mesi
4 settimane dopo la prima apertura.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di colore bianco in LDPE con inserito un contagocce bianco in LDPE e chiuse con un tappo a vite anti-manomissione in HDPE di colore verde bluastro.

Ogni flacone ha un volume di riempimento di 2,5 ml o 3 ml.
Sono disponibili le seguenti confezioni:
- Scatole contenenti 1 o 3 flaconi da 2,5 ml di soluzione.
- Scatole contenenti 1 o 3 flaconi da 3 ml di soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043206010 - "0,1 mg/ml collirio, soluzione" 1 flacone in LDPE da 2,5 ml
043206022 - "0,1 mg/ml collirio, soluzione" 3 flaconi in LDPE da 2,5 ml
043206034 - "0,1 mg/ml collirio, soluzione" 1 flacone in LDPE da 3 ml
043206046 - "0,1 mg/ml collirio, soluzione" 3 flaconi in LDPE da 3 ml

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

5 Febbraio 2016

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMATOPROST EG 0,3 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 0,3 mg di bimatoprost.

Una goccia contiene circa 7,5 microgrammi di bimatoprost.

Eccipiente con effetti noti:

Un ml di soluzione contiene 0,05 mg di benzalconio cloruro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione chiara, incolore.

pH 6.8 – 7.8; osmolalità 260 – 330 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 un'applicazione quotidiana, in quanto somministrazioni più frequenti possono ridurre l'effetto ipotensivo sulla pressione oculare.

Danno renale e compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Nel caso in cui si stiano utilizzando più farmaci oftalmici per uso topico, ciascun farmaco deve essere somministrato a distanza di almeno 5 minuti l'uno dall'altro.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6.1.
- BIMATOPROST EG 0,3 mg/ml è controindicato nei pazienti che hanno avuto una precedente sospetta reazione avversa al benzalconio cloruro che ha determinato l'interruzione della terapia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 12 mesi, l'incidenza della pigmentazione iridea con bimatoprost 0,3 mg/ml 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 (≥1/1.000, <1/100) dopo il trattamento con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio. Pertanto bimatoprost deve essere usato con cautela nei pazienti che presentano fattori di rischio noti 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. Bimatoprost deve essere usato con cautela nei pazienti con precedenti infezioni oculari virali significative (ad es. herpes simplex) o uveite/irite.

Bimatoprost 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.

Cute

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

Respiratorie

Bimatoprost non è stato studiato in pazienti con funzione respiratoria compromessa. Sebbene siano disponibili informazioni limitate in merito a pazienti con una storia 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 con funzionalità respiratoria compromessa a causa di altre patologie.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Cardiovascolari

Bimatoprost 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. Bimatoprost deve essere usato con cautela nei pazienti predisposti a bradicardia o ipotensione.

Altre informazioni

In studi su bimatoprost 0,3 mg/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 (vedere paragrafo 4.5). I pazienti che utilizzano bimatoprost congiuntamente ad altri analoghi delle prostaglandine devono sottoporsi a monitoraggio per individuare eventuali variazioni della pressione intraoculare.

Bimatoprost 0,3 mg/ml collirio contiene come conservante il benzalconio cloruro che può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide. A causa della presenza del benzalconio cloruro, si possono anche verificare irritazione oculare e scolorimento delle lenti a contatto morbide. Prima dell'instillazione è necessario rimuovere le lenti a contatto, che possono essere riapplicate 15 minuti dopo la somministrazione.

È stato riportato che il benzalconio cloruro, comunemente usato come conservante nei medicinali oftalmici, è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica. Poiché BIMATOPROST EG 0,3 mg/ml contiene benzalconio cloruro, è opportuno il monitoraggio dei pazienti affetti da secchezza oculare o la cui cornea è compromessa, che fanno un uso frequente o prolungato del prodotto.

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.

Istruire i pazienti affinché evitino che la punta del flacone entri in contatto con l'occhio o le strutture circostanti in modo da evitare lesioni oculari e la contaminazione della soluzione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Non sono stati condotti studi di interazione.

Non si prevedono interazioni nell'uomo, in quanto, dopo somministrazione oculare di bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione, le concentrazioni sistemiche di bimatoprost sono estremamente basse (inferiori a 0,2 ng/ml). Il bimatoprost viene biotrasformato attraverso diversi sistemi

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

enzimatici e processi. Negli studi preclinici effettuati, non sono stati riscontrati effetti su enzimi epatici deputati alla metabolizzazione dei farmaci.

Negli studi clinici, il bimatoprost è stato utilizzato in concomitanza con diversi prodotti oftalmici beta- bloccanti senza alcuna evidenza di interazione.

L'uso concomitante di bimatoprost e agenti antiglaucomatosi diversi dai beta-bloccanti topici non è stato valutato durante la terapia aggiuntiva del glaucoma.

È possibile che l'effetto di riduzione della PIO degli analoghi delle prostaglandine (ad es. bimatoprost) 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 ed allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso di bimatoprost nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva a dosi elevate tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

Bimatoprost non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che il suo utilizzo non sia strettamente necessario.

Allattamento

Non è noto se il bimatoprost venga escreto nel latte materno. Studi sugli animali hanno mostrato escrezione di bimatoprost nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia con bimatoprost 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 del bimatoprost sulla fertilità umana.

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici effettuati, oltre 1.800 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione. Associando i dati di fase III in monoterapia ed in terapia aggiuntiva con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione gli eventi avversi più frequentemente segnalati correlati al trattamento sono stati: 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 di grado da lievissimo a 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 e prurito oculare fino al 14% dei pazienti nel primo anno con una incidenza di nuovi casi che diminuisce al 3% a 2 anni e 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 che a 3 anni.

Le seguenti reazioni avverse sono state riscontrate nel corso di studi clinici effettuati con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione o nel periodo post-marketing. La maggior parte sono stati effetti oculari di intensità da lieve a moderata e nessuno di tipo grave:

Le reazioni avverse con frequenza molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 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 nella tabella sottostante in base alla classificazione per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazione avversa**
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazione da ipersensibilità inclusi segni e sintomi di allergia oculare e dermatite allergica
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro
Patologie dell'occhio	Molto comune	Iperemia congiuntivale, prurito oculare, crescita delle ciglia
	Comune	Cheratite puntata superficiale, erosione corneale, bruciore oculare, irritazione oculare,

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

		congiuntivite allergica, blefarite, peggioramento dell'acuità visiva, astenopia, edema congiuntivale, sensazione di corpo estraneo, secchezza oculare, dolore oculare, fotofobia, lacrimazione, secrezione oculare, disturbi visivi/visione offuscata, incremento della pigmentazione iridea, scurimento delle ciglia, eritema palpebrale, prurito palpebrale
	Non comune	Emorragia retinica, uveite, edema maculare cistoide, irite, blefarospasmo, retrazione della palpebra, eritema periorbitale, edema palpebrale
	Non nota	alterazioni periorbitali e delle palpebre compreso l'infossamento del solco palpebrale
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Asma, esacerbazione dell'asma, esacerbazione della BPCO e dispnea
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Pigmentazione della cute perioculare
	Non comune	Irsutismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Astenia
Esami diagnostici	Comune	Anormalità nei test di funzionalità epatica

Reazioni avverse segnalate con colliri contenenti fosfato:

Casi di calcificazioni corneali sono stati segnalati molto raramente in associazione con l'uso di colliri contenenti fosfato in alcuni pazienti con cornee significativamente danneggiate.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio ed è improbabile che si verifichino con l'uso oftalmico.

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere di tipo sintomatico e di supporto. Nel caso bimatoprost venga ingerito accidentalmente, può 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^2 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 di 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 che 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 F2α (PGF2α), 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.

Effetti farmacodinamici

Efficacia e sicurezza clinica

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Durante 12 mesi di trattamento in monoterapia con bimatoprost 0,3 mg/ml 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 a 1,3 mmHg nell'arco della giornata e non superavano mai i 18,0 mmHg.

In uno studio clinico a 6 mesi con bimatoprost 0,3 mg/ml, verso latanoprost, è stata osservata una riduzione statisticamente superiore della PIO media al mattino (intervallo da -7,6 a -8,2 mmHg per il bimatoprost versus un intervallo da -6,0 a -7,2 mmHg per il latanoprost) in tutte le visite e per tutta la durata dello studio. L'iperemia congiuntivale, la crescita delle ciglia e il prurito oculare sono risultati più elevati in misura statisticamente significativa con il bimatoprost rispetto al 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 0,3 mg/ml determinava una riduzione media della pressione intraoculare misurata al mattino (08:00) da –6,5 a –8,1 mmHg.

L'esperienza in pazienti affetti da glaucoma ad angolo-aperto pseudoesfoliativo e pigmentario, e glaucoma cronico ad angolo chiuso con iridotomia pervia, è limitata.

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del bimatoprost 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 al bimatoprost è molto bassa senza fenomeni di accumulo nel tempo. In seguito a 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 (0,025 ng/ml) entro 1,5 ore dalla somministrazione. I valori medi di C_{max} e $AUC_{0\text{-}24hr}$ sono risultati simili al 7° e al 14° giorno, ed erano rispettivamente circa 0,08 ng/ml e 0,09 ng•hr/ml; questi valori indicano che si era raggiunta una concentrazione costante di bimatoprost durante la prima settimana di somministrazione oculare.

Distribuzione

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 del 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. 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/hr/kg.

Caratteristiche nei pazienti anziani:

Dopo due dosaggi giornalieri di bimatoprost 0,3 mg/ml, il valore medio di $AUC_{0\text{-}24hr}$ pari a 0,0634 ng•hr/ml di bimatoprost nei pazienti anziani (soggetti di 65 anni o oltre) era significativamente più alto rispetto al valore di 0,0218 ng•hr/ml riscontrato in giovani adulti sani. Questo risultato non è tuttavia importante dal punto di vista clinico in quanto l'esposizione sistemica sia nei soggetti anziani che nei giovani rimaneva, con somministrazioni oculari, molto bassa. Non è stato riscontrato accumulo di bimatoprost nel sangue con il passare del tempo, mentre il profilo di sicurezza era lo stesso sia in pazienti anziani che giovani.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In studi non-clinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza clinica.

Nelle scimmie la somministrazione oculare giornaliera di bimatoprost a concentrazioni ≥ 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 e da un allargamento della fessura palpebrale. Il meccanismo di aumento della pigmentazione iridea sembra 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.

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 ≥ 0,3 mg/kg/al giorno (almeno 41 volte rispetto a quella indicata per l'uomo). Le funzioni neuro-comportamentali della prole non erano coinvolte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro

Acido citrico monoidrato

Sodio fosfato dibasico eptaidrato

Cloruro di sodio

Sodio idrossido o acido cloridrico (per regolare il pH)

Acqua purificata.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

4 settimane dopo la prima apertura.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di colore bianco in LDPE con inserito un contagocce bianco in LDPE e chiuse con un tappo a vite anti-manomissione in HDPE di colore bianco.

Ogni flacone ha un volume di riempimento di 2,5 ml o 3 ml.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- Scatole contenenti 1 o 3 flaconi da 2.5 ml di soluzione.
- Scatole contenenti 1 o 3 flaconi da 3 ml di soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043206059 - "0,3 mg/ml collirio, soluzione" 1 flacone in LDPE da 2,5 ml

043206061 - "0,3 mg/ml collirio, soluzione" 3 flaconi in LDPE da 2,5 ml

043206073 - "0,3 mg/ml collirio, soluzione" 1 flacone in LDPE da 3 ml

043206085 - "0,3 mg/ml collirio, soluzione" 3 flaconi in LDPE da 3 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

5 Febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).