RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMATOPROST E TIMOLOLO EG 0,3 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 0,3 mg di bimatoprost e 5 mg di timololo (come 6,8 mg di timololo maleato).

Eccipiente con effetto noto
Ogni ml di collirio, soluzione contiene 0,05 mg di benzalconio cloruro e 0,95 mg di fosfati.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.
Soluzione incolore o leggermente gialla.
Il pH della soluzione varia da 6,5 a 7,8, l'osmolalità da 260 a 320 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Riduzione della Pressione Intraoculare (PIO) in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o con ipertensione oculare, che non rispondono adeguatamente ai beta-bloccanti o agli analoghi delle prostaglandine per uso topico.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose raccomandata negli adulti (compresi gli anziani)
La dose raccomandata è una goccia di BIMATOPROST E TIMOLOLO EG nell'occhio o negli occhi affetti, una volta al giorno, somministrata al mattino o alla sera. Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora.
I dati di letteratura disponibili su bimatoprost/timololo suggeriscono che la somministrazione serale possa essere più efficace rispetto alla somministrazione mattutina nella riduzione della PIO. Tuttavia, è necessario prendere in considerazione la compliance del paziente nel decidere per la somministrazione mattutina o serale (vedere paragrafo 5.1).

Se viene dimenticata una dose, il trattamento deve essere continuato con la dose successiva, secondo lo schema. La dose non dovrà essere superiore ad una goccia al giorno per occhio/i affetto/i.

Compromissione renale ed epatica

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021
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).

Bimatoprost/timololo non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica o renale, per cui è necessario procedere con cautela nel trattamento di questi pazienti.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di bimatoprost/timololo nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Qualora fosse necessario l'impiego di più di un medicinale oftalmico per uso topico, instillare ciascun medicinale con un intervallo di almeno 5 minuti l'uno dall'altro.
L'assorbimento sistemico viene ridotto occludendo il condotto naso lacrimale o abbassando la palpebra per 2 minuti. Questo può risultare in una riduzione degli effetti indesiderati sistemici ed in un aumento dell'attività locale.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Patologie reattive delle vie aeree, incluse asma bronchiale in atto o pregressa e broncopneumopatia cronica ostruttiva grave.
- Bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pace-maker. Insufficienza cardiaca manifesta, shock cardiogeno.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, le sostanze attive (bimatoprost/timololo) presenti in BIMATOPROST E TIMOLOLO EG possono essere assorbite a livello sistemico. Non è stato osservato alcun incremento dell'assorbimento sistemico dei singoli principi attivi. A causa della componente beta-adrenergica, il timololo, potrebbe verificarsi lo stesso tipo di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e altre reazioni avverse di quelle che si verificano con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella di reazioni conseguenti alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache
In pazienti con malattie cardiovascolari (per esempio cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) ed ipotensione, la terapia con i beta-bloccanti deve essere valutata criticamente e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. In pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati segnali di peggioramento di tali malattie e delle reazioni avverse.
A causa dell'effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

Patologie vascolari

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021
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

I pazienti con gravi alterazioni/disturbi circolatori periferici (per esempio gravi forme di malattia di Raynaud o di sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie
in seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state segnalate reazioni respiratorie, incluso il decesso per broncospasmo in pazienti asmatici.
In pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva da lieve a moderata, BIMATOPROST E TIMOLOLO EG deve essere usato con cautela e solo se il beneficio atteso supera il rischio potenziale.

Patologie endocrine
I medicinali che inducono un blocco beta-adrenergico devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o nei pazienti con diabete instabile, dal momento che i beta- bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi dell'ipoglicemia acuta.
I beta-bloccanti possono mascherare i segni dell'ipertiroidismo.

Patologie corneali
I beta-bloccanti oftalmici possono causare secchezza degli occhi. I pazienti con patologie corneali devono essere trattati con cautela.

Altri agenti beta-bloccanti
L'effetto sulla pressione intra-oculare o gli effetti sistemici noti dei beta-bloccanti possono essere potenziati quando il timololo viene somministrato a pazienti che ricevono già un medicinale beta-bloccante sistemico. La risposta di tali pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso di due agenti topici beta-bloccanti adrenergici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattiche
Durante il trattamento con beta-bloccanti, i pazienti con un'anamnesi di atopia o di grave reazione anafilattica causata da allergeni di varia natura possono essere più reattivi al contatto ripetuto con tali allergeni e possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina impiegate per il trattamento delle reazioni anafilattiche.

Distacco di coroide
È stato riportato distacco di coroide con somministrazione di terapia inibente la produzione dell'acqueo (per esempio timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

Anestesia chirurgica
Le preparazioni oftalmiche a base di β-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei β-agonisti, per esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato quando il paziente sta assumendo timololo.

Alterazioni epatiche
Nei pazienti con anamnesi positiva di epatopatia lieve o con livelli basali anomali di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e/o bilirubina, il bimatoprost non ha causato reazioni avverse relative alla funzione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021
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).

epatica per oltre 24 mesi. Non si conoscono reazioni avverse causate dal timololo per via oftalmica sulla funzione epatica.

Alterazioni oculari
Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati della possibilità di allungamento delle ciglia, scurimento delle palpebre o della pelle perioculare e aumento della pigmentazione marrone dell'iride poiché tali reazioni sono state rilevate durante il trattamento con bimatoprost e con bimatoprost/timololo. L'aumento della pigmentazione iridea potrebbe essere permanente e potrebbe causare differenze di aspetto tra i due occhi quando è solo un occhio ad essere sottoposto a trattamento. Dopo la sospensione di BIMATOPROST E TIMOLOLO EG la pigmentazione dell'iride può essere permanente. Dopo 12 mesi di trattamento con bimatoprost/timololo, l'incidenza della pigmentazione dell'iride è risultata pari allo 0,2%. Dopo 12 mesi di trattamento con un collirio contenente il solo bimatoprost, l'incidenza è stata dell'1,5% e non è aumentata dopo 3 anni di trattamento. Il cambiamento della pigmentazione dipende dall'aumento del contenuto di melanina nei melanociti piuttosto che dall'aumento del numero di melanociti. Gli effetti a lungo termine della maggiore pigmentazione iridea non sono noti. Le variazioni di colore dell'iride rilevate con la somministrazione oftalmica di bimatoprost potrebbero non essere osservabili per diversi mesi o anni. Né i nevi né le macchie iridee sembrano essere interessate dal trattamento. Per alcuni pazienti è stata riportata la reversibilità della pigmentazione dei tessuti periorbitali.

Casi di edema maculare, compreso edema maculare cistoide, sono stati riportati con bimatoprost/timololo. BIMATOPROST E TIMOLOLO EG deve quindi essere impiegato con cautela nei pazienti afachici, nei pazienti pseudoafachici con rottura della capsula posteriore del cristallino o nei pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare (ad esempio, intervento chirurgico intraoculare, occlusioni venose retiniche, malattia infiammatoria oculare e retinopatia diabetica).

BIMATOPROST E TIMOLOLO EG deve essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da infiammazione intraoculare attiva (ad esempio uveite) poiché l'infiammazione potrebbe essere esacerbata.

Cute
Esiste la possibilità che si verifichi crescita di peli nelle aree cutanee che vengono ripetutamente in contatto con BIMATOPROST E TIMOLOLO EG. Pertanto è importante applicare BIMATOPROST E TIMOLOLO EG secondo le istruzioni ed evitare che coli sulla guancia o su altre aree cutanee.

Eccipienti*BIMATOPROST E TIMOLOLO EG contiene fosfati e benzalconio cloruro*
Questo medicinale contiene 0,05 mg di benzalconio cloruro per ogni ml di soluzione. Il conservante presente in BIMATOPROST E TIMOLOLO EG, il benzalconio cloruro, può irritare gli occhi. Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'applicazione e si devono attendere almeno 15 minuti prima della successiva applicazione. È noto che il benzalconio cloruro opacizza le lenti a contatto morbide, per cui il contatto con le lenti morbide deve essere evitato.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021
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).

È stato riportato che il benzalconio cloruro causa cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica. È necessario un attento monitoraggio nei pazienti affetti da secchezza oculare, o con cornea compromessa, che utilizzano BIMATOPROST E TIMOLOLO EG frequentemente o per periodi prolungati.Questo medicinale contiene 0,95 mg di fosfati per ogni ml di collirio, soluzione.

Altre patologie
Bimatoprost/timololo non è stato studiato in pazienti affetti da malattie infiammatorie oculari, glaucoma neovascolare, infiammatorio, glaucoma ad angolo chiuso, glaucoma congenito o ad angolo stretto.
In studi riguardanti la somministrazione di bimatoprost 0,3 mg/l in pazienti affetti da glaucoma o ipertensione oculare, è stato dimostrato che una più frequente esposizione dell'occhio a più di 1 dose giornaliera di bimatoprost potrebbe abbassare l'effetto di riduzione della PIO. I pazienti che utilizzano BIMATOPROST E TIMOLOLO EG con altri analoghi delle prostaglandine devono essere sottoposti a monitoraggio delle variazioni della pressione intraoculare.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con l'associazione fissa di bimatoprost/timololo.
Esiste la possibilità di ottenere effetti additivi, quali ipotensione e/o bradicardia marcata quando la soluzione di beta-bloccanti oftalmici è somministrata in modo concomitante a preparati orali di calcio-antagonisti, guanetidina, agenti bloccanti beta-adrenergici, parasimpaticomimetici, antiaritmici (incluso amiodarone) e glicosidi digitalici.
Sono stati riportati effetti sistemici potenziati dei beta-bloccanti (per esempio riduzione della frequenza cardiaca, depressione) durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (per esempio chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo.
Occasionalmente è stata riportata midriasi in seguito all'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non ci sono dati adeguati sull'uso dell'associazione fissa di bimatoprost/timololo in donne in gravidanza. BIMATOPROST E TIMOLOLO EG non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Bimatoprost
Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte al medicinale. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva a dosi elevate tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

Timololo
Studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti mal formativi ma mostrano un rischio di ritardo nella crescita intra-uterina quando i beta-bloccanti vengono somministrati per via orale. Inoltre, quando i beta-bloccanti sono stati

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021
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

somministrati fino al momento del parto, nei neonati sono stati osservati segni e sintomi degli effetti dei beta-bloccanti (per esempio bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia). Se BIMATOPROST E TIMOLOLO EG viene somministrato fino al momento del parto, il neonato deve essere attentamente monitorato nei primi giorni di vita. Gli studi condotti sugli animali trattati con timololo hanno mostrato tossicità riproduttiva a dosi significativamente più elevate rispetto a quelle impiegate nella pratica clinica (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Timololo
I beta-bloccanti vengono escreti nel latte materno. Tuttavia, a dosi terapeutiche di timololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti a produrre sintomi clinici dell'azione beta-bloccante nel neonato. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Bimatoprost
Non è noto se il bimatoprost sia escreto nel latte umano, ma viene escreto nel latte dei ratti. BIMATOPROST E TIMOLOLO EG non deve essere utilizzato nelle donne che allattano.

Fertilità
Non sono disponibili dati circa gli effetti di bimatoprost/timololo sulla fertilità umana.

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

BIMATOPROST E TIMOLOLO EG non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Come per altri trattamenti per uso oftalmico, se si manifesta un offuscamento della vista dopo l'instillazione, il paziente dovrà attendere che la visione torni chiara prima di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Medicinale BIMATOPROST E TIMOLOLO EG

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici che utilizzavano bimatoprost/timololo sono state limitate a quelle riportate in precedenza per le singole sostanze attive bimatoprost e timololo. Nessuna nuova reazione avversa specifica per bimatoprost/timololo è stata osservata durante gli studi clinici.
La maggior parte delle reazioni avverse riportate negli studi clinici che utilizzavano bimatoprost/timololo ha riguardato gli occhi, è stata lieve e nessuna grave. In base ai dati clinici a 12 mesi, la reazione avversa più comunemente riportata è stata l'iperemia congiuntivale (prevalentemente da in traccia a lieve e ritenuta di natura non infiammatoria) nel 26% circa dei pazienti e ha portato alla sospensione del trattamento nell'1,5% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021
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

La tabella 1 presenta le reazioni avverse che sono state segnalate durante gli studi clinici con bimatoprost/timololo (all'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità) o nel periodo post-marketing.

La frequenza delle possibili reazioni avverse elencate qui di seguito è definita mediante la seguente convenzione:

Molto comune	≥ 1/10
Comune	da ≥ 1/100 a < 1/10
Non comune	da ≥ 1/1.000 a < 1/100
Raro	da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Molto raro	< 1/10.000
Non nota	Non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Tabella 1

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazione avversa**
Disturbi del sistema immunitario	non nota	Reazioni di ipersensibilità inclusi segni o sintomi di dermatite allergica, angioedema, allergia oculare
Disturbi psichiatrici	non nota	Insonnia, incubi
Patologie del sistema nervoso	comune	Cefalea, capogiri
	non nota	Disgeusia
Patologie dell'occhio	molto comune	Iperemia congiuntivale
	comune	Cheratite puntata, erosione della cornea, sensazione di bruciore, irritazione della congiuntiva, prurito oculare, sensazione pungente agli occhi, sensazione di corpo estraneo, occhio secco, eritema della palpebra, dolore oculare, fotofobia, secrezione oculare, disturbi visivi, prurito della palpebra, peggioramento dell'acutezza visiva, blefarite, edema alla palpebra, irritazione oculare, lacrimazione aumentata, crescita delle ciglia
	non comune	Irite, edema congiuntivale, dolore della palpebra, sensazione anormale nell'occhio, astenopia, trichiasi, iperpigmentazione dell'iride, approfondimento del solco palpebrale, retrazione della palpebra, alterazione del colore delle ciglia (scurimento)
	non nota	Edema maculare cistoide, tumefazione degli occhi, visione offuscata, fastidio oculare

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021
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).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie cardiache	non nota	Bradicardia
Patologie vascolari	non nota	Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	comune	Rinite
	non comune	Dispnea
	non nota	Broncospasmo (prevalentemente in pazienti con pre-esistente patologia broncospastica), asma
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	Pigmentazione delle palpebre, irsutismo, iperpigmentazione (perioculare)
	non nota	Alopecia, scolorimento della pelle (perioculare)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	non nota	Stanchezza

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, BIMATOPROST E TIMOLOLO EG (bimatoprost/timololo) viene assorbito nella circolazione sistemica. L'assorbimento del timololo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con agenti beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella di reazioni conseguenti alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Altre reazioni avverse che sono state osservate con una delle sostanze attive (bimatoprost o timololo) e potrebbero quindi verificarsi anche con bimatoprost/timololo sono elencate qui di seguito nella Tabella 2:

Tabella 2

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche sistemiche inclusa anafilassi[1]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia[1]
Disturbi psichiatrici	Depressione[1], perdita della memoria[1], allucinazione[1] (frequenza non nota)
Patologie del sistema nervoso	Sincope[1], accidente cerebrovascolare[1], aumento dei segni e dei sintomi della miastenia gravis[1], parestesia[1], ischemia cerebrale[1]
Patologie dell'occhio	Ridotta sensibilità corneale[1], diplopia[1], ptosi[1], distacco di coroide in seguito a chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4)[1], cheratite[1],

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021
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

	blefarospasmo[2], emorragia retinica[2], uveiti[2]
Patologie cardiache	Blocco atrioventricolare[1], arresto cardiaco[1], aritmia[1], insufficienza cardiaca[1], insufficienza cardiaca congestizia[1], dolore toracico[1], palpitazioni[1], edema[1]
Patologie vascolari	Ipotensione[1], fenomeno di Raynaud[1], mani e piedi freddi[1]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Esacerbazione dell'asma[2], esacerbazione della BPCO[2], tosse[1]
Patologie gastrointestinali	Nausea[1,2], diarrea[1], dispepsia[1], bocca secca[1], dolore addominale[1], vomito[1]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema psoriasiforme[1] o esacerbazione della psoriasi[1], eruzione cutanea[1]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia[1]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione sessuale[1], calo della libido[1]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia[1, 2]
Esami diagnostici	Test di funzionalità epatica anormali[2]

[1] reazioni avverse osservate con timololo in monoterapia
[2] reazioni avverse osservate con bimatoprost in monoterapia

Reazioni avverse segnalate con colliri contenenti fosfato
Molto raramente, in pazienti con cornea danneggiata in modo significativo, sono stati riportati casi di calcificazione corneale associata all'utilizzo di colliri contenenti fosfato.

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

È improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico con bimatoprost/timololo o che questo sia associato a tossicità.

Bimatoprost
Nel caso in cui bimatoprost/timololo venga ingerito accidentalmente, potrebbe essere utile sapere che: in studi della durata di due settimane, effettuati su ratti e topi, si è riscontrato che la somministrazione orale di dosi di bimatoprost fino a 100 mg/kg al giorno non ha determinato alcuna tossicità. Tale dose

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021
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

espressa in mg/m^2 è almeno 70 volte superiore alla dose contenuta in un flacone di bimatoprost/timololo accidentalmente somministrata a un bambino di 10 kg.

Timololo
I sintomi da sovradosaggio del timololo per via sistemica includono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, cefalea, capogiro, respiro corto e arresto cardiaco. Uno studio condotto su alcuni pazienti con insufficienza renale ha dimostrato che il timololo non viene dializzato rapidamente.

In caso di sovradosaggio, è necessario un trattamento sintomatico e di sostegno.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici - sostanze beta-bloccanti - codice ATC: S01ED51

Meccanismo d'azione
BIMATOPROST E TIMOLOLO EG è costituito da due principi attivi: bimatoprost e timololo. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare (PIO) elevata grazie a dei meccanismi d'azione complementari e l'effetto combinato determina una riduzione della PIO più marcata rispetto a quanto si ottiene con la somministrazione di uno o l'altro dei componenti singolarmente. BIMATOPROST E TIMOLOLO EG agisce rapidamente.

Il bimatoprost è una potente sostanza attiva ipotensiva oculare. È una prostamide sintetica, strutturalmente correlata alla prostaglandina $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$), che non agisce attraverso alcun recettore prostaglandinico conosciuto. Il bimatoprost imita selettivamente gli effetti di sostanze biosintetiche recentemente scoperte, chiamate prostamidi. Il recettore prostamidico, comunque, non è stato ancora strutturalmente identificato. Il meccanismo d'azione con il quale il bimatoprost riduce la pressione intraoculare nell'uomo è l'aumento del deflusso dell'umore acqueo sia trabecolare che uveo-sclerale.

Il timololo blocca in modo non selettivo i recettori adrenergici $beta_1$ e $beta_2$ privi di una significativa attività simpaticomimetica intrinseca, di diretta attività depressiva del miocardio, o di attività anestetica locale (stabilizzante di membrana). Il timololo abbassa la PIO riducendo la produzione dell'umore acqueo. L'esatto meccanismo d'azione non è stato stabilito chiaramente, ma è probabile che venga inibita l'eccessiva sintesi di AMP ciclico indotta da stimolazione beta-adrenergica endogena.

Effetti clinici
La riduzione della PIO prodotta da BIMATOPROST E TIMOLOLO EG non è inferiore a quella ottenuta con la terapia in associazione non fissa del bimatoprost (una volta al giorno) e del timololo (due volte al giorno).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021
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).

I dati di letteratura disponibili su bimatoprost/timololo suggeriscono che la somministrazione serale possa essere più efficace rispetto alla somministrazione mattutina nella riduzione della PIO. Tuttavia, è necessario prendere in considerazione la compliance del paziente nel decidere per la somministrazione mattutina o serale.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di bimatoprost/timololo nei bambini di età tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il medicinale BIMATOPROST E TIMOLOLO EG
La determinazione delle concentrazioni plasmatiche di bimatoprost e timololo è stata effettuata in uno studio in crossover su soggetti sani che ha messo a confronto le monoterapie e bimatoprost/timololo. L'assorbimento sistemico di ciascun componente è risultato minimo e non influenzato dalla somministrazione congiunta in una singola formulazione.
In due studi della durata di 12 mesi, nei quali è stato valutato l'assorbimento sistemico, non si è osservato alcun accumulo dell'uno o dell'altro componente.

Bimatoprost
In vitro il bimatoprost penetra bene nella cornea e nella sclera umana. Dopo somministrazione oculare, l'esposizione sistemica al bimatoprost è molto bassa, senza fenomeni di accumulo nel tempo. Dopo somministrazione giornaliera di una goccia di bimatoprost allo 0,03% 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_{0-24} sono risultati simili al 7° e al 14° giorno, ed erano rispettivamente di circa 0,08 ng/ml e di 0,09 ng•h/ml, indicando che si era raggiunta una concentrazione costante di farmaco durante la prima settimana di somministrazione oftalmica.

Il bimatoprost viene distribuito moderatamente nei tessuti corporei e il volume sistemico di distribuzione nell'uomo allo steady-state era 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%.

Dopo la somministrazione oftalmica, 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.
Il bimatoprost viene eliminato principalmente tramite escrezione renale. Fino al 67% di una dose endovenosa somministrata in volontari sani è stata escreta per via urinaria, il 25% della dose 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021
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).

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

Timololo
Dopo somministrazione oculare di un collirio allo 0,5% in soggetti da sottoporre a intervento chirurgico di cataratta, si è avuto un picco di concentrazione di timololo nell'umore acqueo pari a 898 ng/ml dopo 1 ora dalla somministrazione. Parte della dose viene assorbita per via sistemica e quindi metabolizzata principalmente nel fegato. L'emivita plasmatica del timololo è di circa 4-6 ore. Il timololo viene in parte metabolizzato dal fegato ed escreto, come tale e sotto forma di metaboliti, dal rene. Il timololo non si lega in modo rilevante alle proteine plasmatiche.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Il medicinale BIMATOPROST E TIMOLOLO EG
Studi di tossicità oculare in seguito a somministrazioni ripetute di bimatoprost/timololo non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo. Il profilo di sicurezza oculare e sistemico dei singoli componenti è stato definito con chiarezza.

Bimatoprost
I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, potenziale cancerogeno. Studi condotti sui roditori hanno causato aborto specie-specifico a livelli di esposizione da 33 a 97 volte quelli raggiunti nell'uomo dopo somministrazione oculare.
Nelle scimmie la somministrazione oculare giornaliera di bimatoprost a concentrazioni ≥ 0,03% 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 allargamento della fessura palpebrale. L'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 riscontrati.

Timololo
I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, di genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021
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).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Sodio Cloruro
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Acido citrico monoidrato
Acido cloridrico, concentrato o sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua depurata

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 particolari condizioni di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in LDPE di colore bianco con tappo a vite in HDPE di colore blu scuro e inserto contagocce in LDPE di colore bianco.
Ogni flacone ha un volume di riempimento di 3 ml.
Sono disponibili le seguenti confezioni:
- astuccio/i contenente/i 1 flacone o 3 flaconi con soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

AIC n. 045146014 – "0,3 mg/ml + 5 mg/ml Collirio, soluzione" 1 Flacone LDPE con contagocce
AIC n. 045146026 – "0,3 mg/ml + 5 mg/ml Collirio, soluzione" 3 Flaconi LDPE con contagocce

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021
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).

Data della prima autorizzazione: 9 Gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2021

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).