

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMANEXT 0,1 mg/ml collirio, soluzione in contenitore monodose

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 0,1 mg di bimatoprost.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

Solo monouso: un contenitore è sufficiente per trattare entrambi gli occhi. Gettare subito dopo l'uso ogni residuo di soluzione non utilizzata.

##### *Popolazione pediatrica*

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

##### Pazienti con disfunzione epatica e renale:

Bimatoprost non è stato studiato in pazienti con disfunzione renale, o disfunzione 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.

##### 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 ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

##### Oculari

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati circa la possibilità di allungamento delle ciglia, imbrunimento delle palpebre e aumento della pigmentazione iridea, poiché tali reazioni sono state rilevate durante il trattamento con BIMANEXT. Taluni 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 attorno 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 di iperpigmentazione iridea con bimatoprost 0,1 mg/ml collirio, soluzione era dello 0,5%. A 12 mesi, l'incidenza con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) dopo il trattamento con bimatoprost 0,1 mg/ml collirio, soluzione. Pertanto BIMANEXT deve essere usato con cautela nei pazienti che presentano fattori di rischio conosciuti per l'edema maculare (ad es. pazienti afachici, pseudofachici con lacerazione della capsula posteriore del cristallino).

Sono state registrate rare segnalazioni spontanee di riattivazione di precedenti infiltrazioni corneali o infezioni oculari con bimatoprost 0,1 mg/ml collirio, soluzione. BIMANEXT 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 acuto.

#### Cutanee

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

#### Respiratorie

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

#### Cardiovascolari

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.

BIMANEXT 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 usano BIMANEXT congiuntamente ad altri analoghi delle prostaglandine devono essere sottoposti a monitoraggio per rilevare eventuali variazioni della pressione intraoculare.

BIMANEXT 0,1 mg/ml monodose non è stato studiato in pazienti che portano lenti a contatto.

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

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

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Non si prevedono interazioni nell'uomo, in quanto, dopo somministrazione oculare di bimatoprost 0,3 mg/ml

collirio, soluzione, le concentrazioni sistemiche di bimatoprost sono estremamente basse (inferiori a 0,2 ng/ml). Il bimatoprost viene biotrasformato attraverso diversi sistemi enzimatici. Negli studi preclinici effettuati, non sono stati riscontrati effetti su enzimi epatici deputati alla metabolizzazione dei farmaci.

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

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

È possibile che l'effetto di riduzione della PIO degli analoghi delle prostaglandine (ad es. 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 e allattamento**

##### Gravidanza

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

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

Bimatoprost altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di 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**

In uno studio clinico di fase III di 12 mesi, il 38% circa 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. All'incirca il 4% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso nello 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.

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili) in base alla Classificazione per sistemi e organi, in ordine decrescente di gravità all'interno di ciascuna classe di frequenza.

**Tabella 1**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	non comune	cefalea
<i>Patologie dell'occhio</i>	molto comune	iperemia congiuntivale

	comune	cheratite puntata, irritazione oculare, prurito oculare, crescita delle ciglia, dolore oculare, eritema della palpebra, prurito della palpebra
	non comune	astenopia, offuscamento della vista, disturbi congiuntivali, edema congiuntivale, iperpigmentazione iridea, madarosi, edema della palpebra
	non nota	pigmentazione delle palpebre, edema maculare, alterazioni periorbitali e delle palpebre incluso infossamento del solco palpebrale, occhio secco secrezione oculare, edema oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi, lacrimazione aumentata
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	non nota	asma, esacerbazione dell' asma, esacerbazione di BPCO e dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	non comune	nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	comune	iperpigmentazione della cute, ipertricosi
	non comune	secchezza della cute, formazione di crosticine ai margini della palpebra, prurito
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	comune	irritazione del sito di instillazione
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	non nota	reazione da ipersensibilità inclusi segni e sintomi di allergia oculare e dermatite allergica

Negli studi clinici effettuati, oltre 1.800 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con bimatoprost 0,3 mg/ml. Associando i dati di fase III in monoterapia ed in terapia aggiuntiva con bimatoprost 0,3 mg/ml, tra le reazioni avverse verificatesi 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 una incidenza di nuovi casi che diminuisce al 13% a 2 anni e al 12% a 3 anni
- prurito oculare fino al 14% dei pazienti nel primo anno con una incidenza 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 riportate ulteriori reazioni avverse riscontrate con bimatoprost 0,3 mg/ml. La tabella include anche le reazioni avverse occorse con entrambe le formulazioni ma con una diversa frequenza. La maggior parte sono stati effetti oculari da lievi a moderati, e nessuno di tipo grave. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 2**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	comune	cefalea
	non comune	capogiro

<i>Patologie dell'occhio</i>	molto comune	prurito oculare, crescita delle ciglia
	comune	erosione della cornea, bruciore oculare, congiuntivite allergica, blefarite, peggioramento dell'acuità visiva, astenopia, edema congiuntivale, sensazione di corpo estraneo, secchezza oculare, dolore oculare, fotofobia, lacrimazione, disturbi visivi/visione offuscata, incremento della pigmentazione iridea, imbrunimento delle ciglia
	non comune	emorragia retinica, uveite, edema maculare cistoide, irite, blefarospasmo, retrazione palpebrale, eritema periorbitale
<i>Patologie vascolari</i>	comune	ipertensione
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	non comune	irsutismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	non comune	astenia
<i>Esami diagnostici</i>	comune	alterazioni nelle prove di funzionalità epatica

Reazioni avverse segnalate con colliri contenenti fosfato:

Molto raramente, in alcuni pazienti con cornea gravemente compromessa, 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati 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 BIMANEXT venga ingerito accidentalmente, potrebbe essere utile sapere che: in studi effettuati su ratti e topi della durata di due settimane si è riscontrato che la somministrazione orale di dosi fino a 100 mg/kg/al giorno non ha determinato alcuna tossicità. Tale dose espressa in mg/m<sup>2</sup> è almeno 210 volte superiore alla dose contenuta in un flacone di BIMANEXT 0,3 mg/ml collirio, soluzione accidentalmente somministrata a un bambino di 10 kg.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### **Meccanismo d'azione**

Il meccanismo d'azione con il quale il bimatoprost riduce la pressione intraoculare nell'uomo si esplica nell'aumentare il deflusso dell'umore acqueo sia trabecolare 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 F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), ma 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 a 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.

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

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

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di 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. Dopo somministrazione giornaliera di una goccia di bimatoprost 0,3 mg/ml in entrambi gli occhi, per un periodo di due settimane, la concentrazione ematica raggiungeva il picco entro 10 minuti dopo l'instillazione e scendeva al di sotto del limite più basso di rilevazione (0,025 ng/ml) entro 1,5 ore dopo la somministrazione. I valori medi di C<sub>max</sub> e AUC 0-24hrs sono risultati simili al 7° e al 14° giorno, ed erano rispettivamente circa 0,08 ng/ml e 0,09 ng•h/ml; questi valori indicano che si era raggiunta una concentrazione costante di bimatoprost durante la prima settimana di somministrazione oculare.

### Distribuzione

Il bimatoprost viene distribuito moderatamente nei tessuti corporei e il volume sistemico di distribuzione nell'uomo allo steady-state è di 0,67 l/kg. Nel sangue umano, il bimatoprost si trova principalmente nel plasma. Il legame alle proteine plasmatiche 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 veniva escreta per via urinaria, il 25% della dose veniva escreta tramite le feci. L'emivita di eliminazione, determinata dopo somministrazione endovenosa, è stata di circa 45 minuti; la clearance totale del sangue è stata di 1,5 l/h/kg.

### Caratteristiche nei pazienti anziani

Dopo due dosaggi giornalieri di bimatoprost 0,1 mg/ml collirio, soluzione, il valore medio di AUC<sub>0-24hr</sub> pari a 0,0634 ng•h/ml di bimatoprost nei pazienti anziani (soggetti di 65 anni o oltre) era significativamente più alto rispetto al valore di 0,0218 ng•h/ml riscontrato in pazienti giovani sani.

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 significativamente superiori all'esposizione umana massima, il che depone per una scarsa rilevanza clinica.

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

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

Bimatoprost non ha danneggiato la fertilità in ratti a dosi fino a 0,6 mg/kg/al giorno (almeno 103 volte la dose utilizzata per l'uomo). In studi sullo sviluppo dell'embrione/feto sono stati osservati aborti, ma non effetti sullo sviluppo, in topi e ratti a dosi che erano, rispettivamente, almeno 860 o 1.700 volte più alte rispetto alle dosi umane. Queste dosi risultavano in esposizioni sistemiche di almeno, rispettivamente, 33 o 97 volte più alte di quelle indicate per l'uomo. In studi peri/post natali effettuati su ratti, la tossicità materna causava un periodo di gestazione ridotto, morte del feto e diminuzione del peso dei cuccioli, a dosi  $\geq 0,1$  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**

Sodio cloruro

Sodio fosfato bibasico eptaidrato

Acido citrico monoidrato

Acido cloridrico o sodio idrossido (per regolare il pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Dopo l'apertura della bustina, utilizzare il contenitore monodose entro 7 giorni.

Dopo l'uso smaltire immediatamente il contenitore monodose aperto.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Contenitori monodose in polietilene a bassa densità (LDPE).

E' disponibile la seguente confezione: scatola contenente 30 contenitori monodose suddivisi in 6 strisce da 5 contenitori ciascuna.

Ogni striscia è contenuta in una bustina di PET/Al/PE.

Ogni contenitore monodose contiene 0,15 ml di soluzione.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Genetic S.p.A.  
Via Della Monica, 26  
84083 Castel San Giorgio (SA)

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

A.I.C.044572016 : 0,1 mg/ml collirio, soluzione" 30 contenitori monodose in LDPE da 0,15 ml

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMANEXT 0,1 mg/ml collirio, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 0,1 mg di bimatoprost.

#### Eccipiente con effetti noti:

Un ml di soluzione contiene 0,2 mg di benzalconio cloruro.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

##### *Popolazione pediatrica*

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

##### Pazienti con disfunzione epatica e renale:

Bimatoprost non è stato studiato in pazienti con disfunzione renale, o disfunzione 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.

##### 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 ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

BIMANEXT 0,1 mg/ml è controindicato nei pazienti che hanno avuto una precedente presunta 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 BIMANEXT. Taluni 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 attorno 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 di iperpigmentazione iridea con bimatoprost 0,1 mg/ml collirio, soluzione era dello 0,5%. A 12 mesi, l'incidenza con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) dopo il trattamento con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione. Pertanto BIMANEXT deve essere usato con cautela nei pazienti che presentano fattori di rischio conosciuti per l'edema maculare (ad es. pazienti afachici, pseudofachici con lacerazione della capsula posteriore del cristallino).

Sono state registrate rare segnalazioni spontanee di riattivazione di precedenti infiltrazioni corneali o infezioni oculari con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione. BIMANEXT 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 acuto.

#### Cutanee

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

#### Respiratorie

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

#### Cardiovascolari

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. BIMANEXT 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 usano BIMANEXT congiuntamente ad altri analoghi delle prostaglandine devono essere sottoposti a monitoraggio per rilevare eventuali variazioni della pressione intraoculare.

BIMANEXT 0,1 mg/ml contiene come conservante il benzalconio cloruro (200 ppm), che può essere assorbito da 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 BIMANEXT 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 ad evitare che la punta del contenitore di erogazione entri in contatto con l'occhio o le strutture circostanti, in modo da evitare lesioni oculari e la contaminazione della soluzione.

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

Non sono stati effettuati studi di interazione.

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

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

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

È possibile che l'effetto di riduzione della PIO degli analoghi delle prostaglandine (ad es. 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 e allattamento**

##### Gravidanza

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

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

Bimatoprost altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di 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**

In uno studio clinico di fase III di 12 mesi, il 38% circa 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. All'incirca il 4% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso nello 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.

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili) in base alla Classificazione per sistemi e organi, in ordine decrescente di gravità all'interno di ciascuna classe di frequenza.

**Tabella 1**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	non comune	cefalea
<i>Patologie dell'occhio</i>	molto comune	iperemia congiuntivale
	comune	cheratite puntata, irritazione oculare, prurito oculare, crescita delle ciglia, dolore oculare, eritema della palpebra, prurito della palpebra
	non comune	astenopia, offuscamento della vista, disturbi congiuntivali, edema congiuntivale, iperpigmentazione iridea, madarosi, edema della palpebra
	non nota	pigmentazione delle palpebre, edema maculare, alterazioni periorbitali e delle palpebre incluso infossamento del solco palpebrale, occhio secco secrezione oculare, edema oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi, lacrimazione aumentata
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	non nota	asma, esacerbazione dell' asma, esacerbazione di BPCO e dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	non comune	nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	comune	iperpigmentazione della cute, ipertricosi
	non comune	secchezza della cute, formazione di crosticine ai margini della palpebra, prurito
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	comune	irritazione del sito di instillazione
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	non nota	reazione da ipersensibilità inclusi segni e sintomi di allergia oculare e dermatite allergica

Negli studi clinici effettuati, oltre 1.800 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con bimatoprost 0,3 mg/ml. Associando i dati di fase III in monoterapia ed in terapia aggiuntiva con bimatoprost 0,3 mg/ml, tra le reazioni avverse verificatesi 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 una incidenza di nuovi casi che diminuisce al 13% a 2

- anni e al 12% a 3 anni
- prurito oculare fino al 14% dei pazienti nel primo anno con una incidenza 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 riportate ulteriori reazioni avverse riscontrate con bimatoprost 0,3 mg/ml. La tabella include anche le reazioni avverse occorse con entrambe le formulazioni ma con una diversa frequenza. La maggior parte sono stati effetti oculari da lievi a moderati, e nessuno di tipo grave. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 2**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	comune	cefalea
	non comune	capogiro
<i>Patologie dell'occhio</i>	molto comune	prurito oculare, crescita delle ciglia
	comune	erosione della cornea, bruciore oculare, congiuntivite allergica, blefarite, peggioramento dell'acuità visiva, astenopia, edema congiuntivale, sensazione di corpo estraneo, secchezza oculare, dolore oculare, fotofobia, lacrimazione, disturbi visivi/visione offuscata, incremento della pigmentazione iridea, imbrunimento delle ciglia
	non comune	emorragia retinica, uveite, edema maculare cistoide, irite, blefarospasmo, retrazione palpebrale, eritema periorbitale
<i>Patologie vascolari</i>	comune	ipertensione
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	non comune	irsutismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	non comune	astenia
<i>Esami diagnostici</i>	comune	alterazioni nelle prove di funzionalità epatica

Reazioni avverse segnalate con colliri contenenti fosfato:

Molto raramente, in alcuni pazienti con cornea gravemente compromessa, 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati 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 BIMANEXT venga ingerito accidentalmente, potrebbe essere utile sapere che: in studi effettuati su ratti e topi della durata di due settimane si è riscontrato che la somministrazione orale di dosi fino a 100 mg/kg/al giorno non ha

determinato alcuna tossicità. Tale dose espressa in mg/m<sup>2</sup> è almeno 210 volte superiore alla dose contenuta in un flacone di BIMANEXT 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 F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), ma 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 a 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 il benzalconio cloruro in concentrazione di 200 ppm.

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

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

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di 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. Dopo somministrazione giornaliera di una goccia di bimatoprost 0,3 mg/ml in entrambi gli occhi, per un periodo di due settimane, la concentrazione ematica raggiungeva il picco entro 10 minuti dopo l'instillazione e scendeva al di sotto del limite più basso di rilevazione (0,025 ng/ml) entro 1,5 ore dopo la somministrazione. I valori medi di C<sub>max</sub> e AUC 0-24hrs sono risultati simili al 7° e al 14° giorno, ed erano rispettivamente circa 0,08 ng/ml e 0,09 ng•h/ml; questi valori indicano che si era raggiunta una concentrazione costante di bimatoprost durante la prima settimana di somministrazione oculare.

#### Distribuzione

Il bimatoprost viene distribuito moderatamente nei tessuti corporei e il volume sistemico di distribuzione nell'uomo allo steady-state è di 0,67 l/kg. Nel sangue umano, il bimatoprost si trova principalmente nel plasma. Il legame alle proteine plasmatiche 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 veniva escreta per via urinaria, il 25% della dose veniva escreta tramite le feci. L'emivita di eliminazione, determinata dopo somministrazione endovenosa, è stata di circa 45 minuti; la clearance totale del sangue è stata di 1,5 l/h/kg.

### Caratteristiche nei pazienti anziani

Dopo due dosaggi giornalieri di bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione, il valore medio di  $AUC_{0-24hr}$  pari a 0,0634 ng•h/ml di bimatoprost nei pazienti anziani (soggetti di 65 anni o oltre) era significativamente più alto rispetto al valore di 0,0218 ng•h/ml riscontrato in pazienti giovani sani.

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 significativamente superiori all'esposizione umana massima, il che depone per una scarsa rilevanza clinica.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Benzalconio cloruro**

Sodio cloruro

Sodio fosfato bibasico eptaidrato

Acido citrico monoidrato

Acido cloridrico o sodio idrossido (per regolare il pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3anni .

28 giorni dopo la prima apertura.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene a bassa densità (LDPE) con contagocce e tappo a vite in PE. Ogni flacone ha un volume di riempimento di 3 ml.

**6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Genetic S.p.A.

Via Della Monica, 26

84083 Castel San Giorgio (SA)

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

A.I.C.044572028 : 0,1 mg/ml collirio, soluzione, 1 flacone in LDPE da 3 ml

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMANEXT 0,3 mg/ml collirio, soluzione, in contenitore monodose

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione in contenitore monodose.  
Soluzione incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

Solo monouso: un contenitore è sufficiente per trattare entrambi gli occhi. Gettare subito dopo l'uso ogni residuo di soluzione non utilizzata.

##### *Popolazione pediatrica*

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

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

Bimatoprost non è stato studiato in pazienti con disfunzione renale, o disfunzione epatica moderata o 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 (formulazione multidose) non ha determinato effetti avversi sulla funzione epatica in 24 mesi di trattamento.

##### 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 ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

##### Oculari

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati circa la possibilità di allungamento delle ciglia, imbrunimento delle palpebre e aumento della pigmentazione iridea, poiché tali reazioni sono state rilevate durante il trattamento con bimatoprost. Taluni di questi cambiamenti potrebbero essere permanenti e potrebbero causare differenze di aspetto tra i due occhi quando è solo un occhio ad essere sottoposto a trattamento. È probabile che l'aumento della pigmentazione iridea sia permanente. Il cambiamento della pigmentazione è dovuto ad un aumento del contenuto di melanina nei melanociti piuttosto che ad un aumento del numero di melanociti. Gli effetti a lungo termine dell'aumento della pigmentazione iridea non

sono noti. I cambiamenti di colore dell'iride osservati in seguito a somministrazione oftalmica di bimatoprost possono non essere visibili per diversi mesi o anni. Di solito la pigmentazione marrone intorno alla pupilla si espande in modo concentrico verso la periferia dell'iride e tutta o parti dell'iride acquistano una colorazione tendente al marrone. Sembra che il trattamento non abbia alcun effetto né sui nevi né sulle areole dell'iride. A 3 mesi, l'incidenza dell'iperpigmentazione iridea con bimatoprost 0,3 mg/ml, monodose, era dello 0,3%. A 12 mesi, l'incidenza della pigmentazione iridea con bimatoprost 0,3 mg/ml (formulazione multidose) era dell'1,5% (vedere paragrafo 4.8) e non aumentava nei 3 anni successivi di trattamento. In alcuni pazienti è stata segnalata la natura reversibile della pigmentazione del tessuto periorbitale.

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

Sono state registrate rare segnalazioni spontanee di riattivazione di precedenti infiltrazioni corneali o infezioni oculari con bimatoprost 0,3 mg/mL collirio, soluzione, (formulazione multidose). BIMANEXT va 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.

#### Cutanee

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

#### Respiratorie

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

#### Cardiovascolari

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, (formulazione multidose). BIMANEXT va 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. I pazienti che utilizzano BIMANEXT congiuntamente ad altri analoghi delle prostaglandine devono sottoporsi a monitoraggio per individuare eventuali variazioni della pressione intraoculare.

BIMANEXT 0,3 mg/ml monodose non è stato studiato in pazienti che portano lenti a contatto.

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

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

Non sono stati effettuati studi di interazione.

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

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

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

È possibile che l'effetto di riduzione della PIO degli analoghi delle prostaglandine (ad es. 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 e allattamento**

##### Gravidanza

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

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

BIMANEXT altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di 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**

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

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

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) 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.

#### **Tabella 1**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	non comune	cefalea
<i>Patologie dell'occhio</i>	molto comune	iperemia congiuntivale
	comune	cheratite puntata, irritazione oculare, sensazione di corpo estraneo, secchezza oculare, dolore oculare, prurito oculare, crescita delle ciglia, eritema palpebrale
	non comune	astenopia, edema congiuntivale, fotofobia, aumento della lacrimazione, iperpigmentazione iridea, visione offuscata, prurito palpebrale, edema palpebrale
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	non nota	asma, esacerbazione dell'asma, esacerbazione di BPCO e dispnea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	comune	iperpigmentazione della cute (perioculare)
	non comune	irsutismo
Disturbi del sistema immunitario	non nota	reazione da ipersensibilità inclusi segni e sintomi di allergia oculare e dermatite allergica

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

- crescita delle ciglia fino al 45% nel primo anno con una incidenza di nuovi casi che diminuisce al 7% a 2 anni e al 2% a 3 anni
- iperemia congiuntivale (prevalentemente 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
- prurito oculare fino al 14% dei pazienti nel primo anno con una incidenza che diminuisce al 3% a 2 anni e allo 0% a 3 anni.

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

La Tabella 2 elenca le reazioni avverse osservate in uno studio clinico della durata di 12 mesi con bimatoprost 0,3 mg/ml (formulazione multidose), ma sono state riferite con una frequenza maggiore rispetto a bimatoprost 0,3 mg/ml (formulazione monodose). La maggior parte era di tipo oculare, di grado da lieve a moderato e nessuna era grave.

**Tabella 2**

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

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

**Tabella 3**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	non comune	capogiro
<i>Patologie dell'occhio</i>	comune	erosione corneale, bruciore oculare, congiuntivite allergica, blefarite, peggioramento dell'acuità visiva, secrezione oculare, disturbi visivi, imbrunimento delle ciglia
	non comune	emorragia retinica, uveite, edema maculare cistoide, irite, blefarospasmo, ritrazione palpebrale
	non nota	alterazioni periorbitali e delle palpebre compreso l'infossamento del solco palpebrale
<i>Patologie vascolari</i>	comune	ipertensione
<i>Patologie gastrointestinali</i>	non comune	nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	non nota	eritema periorbitale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	non comune	astenia
<i>Esami diagnostici</i>	comune	prova di funzione epatica anormale

Reazioni avverse segnalate con colliri contenenti fosfato:

Molto raramente, in alcuni pazienti con cornea gravemente compromessa, 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere di tipo sintomatico e di supporto. Nel caso BIMANEXT 0,3 mg/ml monodose venga ingerito accidentalmente, potrebbe essere utile sapere che: in studi di breve durata effettuati su ratti e topi si è riscontrato che la somministrazione orale (mediante sonda gastrica) di dosi fino a 100 mg/kg/al giorno di bimatoprost non ha determinato alcuna tossicità. Tale dose è almeno 22 volte superiore alla dose accidentale per un bambino di 10 kg contenuta in una confezione intera di BIMANEXT 0,3 mg/ml monodose (30 contenitori monodose da 0,4 ml; 12 ml) 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  $F2\alpha$  ( $PGF2\alpha$ ), ma che non agisce attraverso nessuno dei recettori prostaglandinici conosciuti. Il bimatoprost imita selettivamente gli effetti delle sostanze biosintetiche recentemente scoperte, chiamate prostamidi. Il recettore prostamidico, comunque, non è stato ancora strutturalmente identificato.

### Efficacia clinica

Uno studio (in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli) della durata di 12 settimane ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di bimatoprost 0,3 mg/ml monodose con bimatoprost 0,3 mg/ml (formulazione multidose). Bimatoprost 0,3 mg/ml monodose ha mostrato un'efficacia nella riduzione della PIO non inferiore rispetto a bimatoprost 0,3 mg/ml (formulazione multidose) per una variazione della PIO dal basale nell'occhio peggiore in pazienti affetti da glaucoma o ipertensione oculare. Bimatoprost 0,3 mg/ml monodose ha ottenuto inoltre un'efficacia nella riduzione della PIO equivalente rispetto a bimatoprost 0,3 mg/ml (formulazione multidose) nella PIO media dei due occhi a ciascuna rilevazione di follow-up alle settimane 2, 6 e 12.

Durante 12 mesi di trattamento in monoterapia con bimatoprost 0,3 mg/ml (formulazione multidose) su pazienti adulti, versus timololo, la variazione media rispetto al valore basale della pressione intraoculare misurata al mattino (08:00) variava da -7,9 a -8,8 mmHg. Ad ogni visita, nel corso dei 12 mesi di studio, i valori medi della PIO diurna, mostravano oscillazioni non superiori ad 1,3 mmHg nell'arco della giornata e non superavano mai i 18,0 mmHg.

In uno studio clinico a 6 mesi con bimatoprost 0,3 mg/ml (formulazione multidose), verso latanaprost, 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 latanaprost) 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 latanaprost, 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 (formulazione multidose) determinava una riduzione media della pressione intraoculare misurata al mattino (08:00) da -6,5 a -8,1 mmHg.

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

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

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di 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. Dopo somministrazione giornaliera di una goccia di bimatoprost 0,3 mg/ml in entrambi gli occhi, per un periodo di due settimane, la concentrazione ematica raggiungeva il picco entro 10 minuti dopo l'instillazione e scendeva al di sotto del limite più basso di rilevazione (0,025 ng/ml) entro 1,5 ore dopo la somministrazione.

I valori medi di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24hrs}$  sono risultati simili al 7° e al 14° giorno, ed erano rispettivamente circa 0,08 ng/ml e 0,09 ng•h/ml; questi valori indicano che si era raggiunta una concentrazione costante di bimatoprost durante la prima settimana di somministrazione oculare.

#### Distribuzione

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

#### Caratteristiche nei pazienti anziani

Dopo due dosaggi giornalieri di bimatoprost 0,3 mg/ml, il valore medio di  $AUC_{0-24hr}$  pari a 0,0634 ng•h/ml di bimatoprost nei pazienti anziani (soggetti di 65 anni o oltre) era significativamente più alto rispetto al valore di 0,0218 ng•h/ml riscontrato in pazienti giovani sani. 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 significativamente superiori all'esposizione umana massima, il che depone per una scarsa rilevanza clinica.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro

Sodio fosfato bibasico eptaidrato

Acido citrico monoidrato  
Acido cloridrico o sodio idrossido (per regolare il pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

#### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo l'apertura della bustina, utilizzare il contenitore monodose entro 7 giorni.

Dopo l'uso smaltire immediatamente il contenitore monodose aperto.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Contenitori monodose in polietilene a bassa densità (LDPE).

Ogni contenitore monodose contiene 0,4 ml di soluzione.

E' disponibile la seguente confezione: scatola contenente 30 contenitori monodose suddivisi in 6 strisce da 5 contenitori ciascuna.

Ogni striscia è contenuta in una bustina di PET/Al/PE.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Genetic S.p.A.

Via Della Monica, 26

84083 Castel San Giorgio (SA)

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

AIC 044572030 - 0,3 mg/ml collirio, soluzione – 30 contenitori monodose in LDPE da 0,4 ml

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

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

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**



## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

BIMANEXT 0,3 mg/ml collirio, soluzione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

### Eccipienti 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 incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

Bimatoprost non è stato studiato in pazienti con disfunzione renale, o disfunzione epatica moderata o 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.

#### 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 ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

BIMANEXT 0,3 mg/ml è controindicato in pazienti che hanno manifestato in precedenza una sospetta reazione avversa al benzalconio cloruro che ha determinato l'interruzione dell'uso del prodotto.

### **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. Taluni 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 era dell'1,5% (vedere paragrafo 4.8) e non aumentava nei 3 anni successivi di trattamento. In alcuni pazienti è stata segnalata la natura reversibile della pigmentazione del tessuto periorbitale.

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

Sono state registrate rare segnalazioni spontanee di riattivazione di precedenti infiltrazioni corneali o infezioni oculari con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione. BIMANEXT va 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.

#### Cutanee

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

#### Respiratorie

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

#### Cardiovascolari

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.

BIMANEXT va 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 BIMANEXT congiuntamente ad altri analoghi delle prostaglandine devono sottoporsi a monitoraggio per individuare eventuali variazioni della pressione intraoculare.

BIMANEXT 0,3 mg/ml collirio, soluzione contiene come conservante il benzalconio cloruro, che può essere assorbito da 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 prodotti oftalmici, è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica. Poiché BIMANEXT contiene benzalconio cloruro, è necessario un controllo clinico nei pazienti affetti da secchezza oculare o con cornea compromessa

che facciano uso frequente o 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 ad evitare che la punta del contenitore di erogazione entri in contatto con l'occhio o le strutture circostanti, in modo da evitare lesioni oculari e la contaminazione della soluzione.

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

Non sono stati effettuati studi di interazione.

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

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

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

È possibile che l'effetto di riduzione della PIO degli analoghi delle prostaglandine (ad es. BIMANEXT) sia minore nei pazienti affetti da glaucoma o ipertensione oculare se utilizzati congiuntamente ad altri analoghi delle prostaglandine (vedere paragrafo 4.4).

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

##### Gravidanza

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

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

Bimatoprost altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di 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**

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, tra gli eventi avversi verificatisi più di frequente in seguito al trattamento 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 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 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 da lievi a moderati, e nessuno di tipo grave:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili) 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.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	comune	cefalea
	non comune	capogiro
<i>Patologie dell'occhio</i>	molto comune	iperemia congiuntivale, prurito oculare, crescita delle ciglia
	comune	cheratite superficiale puntata, erosione della cornea, bruciore oculare, irritazione oculare, 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, imbrunimento delle ciglia, eritema della palpebra, prurito della palpebra
	non comune	emorragia retinica, uveite, edema maculare cistoide, irite, blefarospasmo, retrazione palpebrale, eritema periorbitale, edema della palpebra
	non nota	alterazioni periorbitali e delle palpebre compreso l'infossamento del solco palpebrale
<i>Patologie vascolari</i>	comune	ipertensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	non nota	asma, esacerbazione dell' asma, esacerbazione di BPCO e dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	non comune	nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	comune	pigmentazione della cute perioculare
	non comune	irsutismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	non comune	astenia
<i>Esami diagnostici</i>	comune	alterazioni nelle prove di funzionalità epatica
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	non nota	reazione da ipersensibilità inclusi segni e sintomi di allergia oculare e dermatite allergica

Reazioni avverse segnalate con colliri contenenti fosfato:

Molto raramente, in alcuni pazienti con cornea gravemente compromessa, 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati 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 BIMANEXT venga ingerito accidentalmente, potrebbe essere utile sapere che: in studi effettuati su ratti e topi della durata di due settimane si è riscontrato che la somministrazione orale di dosi fino a 100 mg/kg/al giorno non ha determinato alcuna tossicità. Tale dose espressa in mg/m<sup>2</sup> è almeno 70 volte superiore alla dose contenuta in un flacone di BIMANEXT0,3 mg/ml collirio, soluzione accidentalmente somministrata a un bambino di 10 kg.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### **Meccanismo d'azione**

Il meccanismo d'azione con il quale il bimatoprost riduce la pressione intraoculare nell'uomo si esplica nell'aumentare il deflusso dell'umore acqueo sia trabecolare 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 F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), ma 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 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 IOP diurna, mostravano oscillazioni non superiori ad 1,3 mmHg nell'arco della giornata e non superavano mai i 18,0 mmHg.

In uno studio clinico a 6 mesi con bimatoprost 0,3 mg/ml, verso latanaprost, 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 latanaprost) 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.

Esperienza limitata si ha in pazienti affetti da glaucoma ad angolo-aperto pseudoesfoliativo e pigmentario, e

glaucoma cronico ad angolo chiuso con iridotomia pervia.

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

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di 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. Dopo somministrazione giornaliera di una goccia di bimatoprost 0,3 mg/ml in entrambi gli occhi, per un periodo di due settimane, la concentrazione ematica raggiungeva il picco entro 10 minuti dopo l'instillazione e scendeva al di sotto del limite più basso di rilevazione (0,025 ng/ml) entro 1,5 ore dopo la somministrazione. I valori medi di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24hrs}$  sono risultati simili al 7° e al 14° giorno, ed erano rispettivamente circa 0,08 ng/ml e 0,09 ng•h/ml; questi valori indicano che si era raggiunta una concentrazione costante di bimatoprost durante la prima settimana di somministrazione oculare.

### Distribuzione

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

### Caratteristiche nei pazienti anziani

Dopo due dosaggi giornalieri di bimatoprost 0,3 mg/ml, il valore medio di  $AUC_{0-24hr}$  pari a 0,0634 ng•h/ml di bimatoprost nei pazienti anziani (soggetti di 65 anni o oltre) era significativamente più alto rispetto al valore di 0,0218 ng•h/ml riscontrato in pazienti giovani sani. 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 significativamente superiori all'esposizione umana massima, il che depone per una scarsa rilevanza clinica.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Benzalconio cloruro**

Sodio cloruro

Sodio fosfato bibasico eptaidrato

Acido citrico monoidrato

Acido cloridrico o sodio idrossido (per regolare il pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

28 giorni dopo la prima apertura.

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

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Flacone in polietilene a bassa densità (LDPE) con contagocce e tappo a vite in PE. Ogni flacone ha un volume di riempimento di 3 ml.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Genetic S.p.A.

Via Della Monica, 26

84083 Castel San Giorgio (SA)

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

AIC 044572042 - 0,3 mg/ml collirio, soluzione – 1 flacone in LDPE da 3 ml

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

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