

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bitifrin 0,3 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 0,3 mg di bimatoprost e 5 mg di timololo (come 6,83 mg di timololo maleato).

Ogni flacone da 5 ml contiene 3 ml di soluzione.

Ogni flacone da 11 ml contiene 9 ml di soluzione

Eccipiente con effetti noti:

Ogni ml di soluzione contiene ca. 0.95 mg di fosfati

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

Soluzione limpida, incolore

pH: da 6,8 a 7,6

osmolalità: da 270 a 320 mosmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare (IOP) in pazienti adulti con glaucoma cronico ad angolo aperto o ipertensione oculare che rispondono insufficientemente ai beta-bloccanti topici o agli analoghi della prostaglandina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dosaggio raccomandato negli adulti (inclusa la popolazione anziana)

Il dosaggio raccomandato è di una goccia di Bitifrin nell'occhio o negli occhi affetto/i una volta al giorno, somministrata al mattino o alla sera. Il prodotto deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora.

I dati esistenti in letteratura per bimatoprost/timololo suggeriscono che la somministrazione alla sera potrebbe avere alcuni vantaggi in termini di riduzione della pressione intraoculare media rispetto alla somministrazione mattutina. Tuttavia, nel prescrivere una dose al mattino o alla sera si deve tenere conto della probabilità di adesione al trattamento da parte del paziente (vedere paragrafo 5.1).

Se si salta una dose, proseguire il trattamento con la dose successiva come programmato. La dose non dovrà essere superiore ad una goccia al giorno per occhio/i affetto/i.

Insufficienza renale ed epatica

Non sono stati condotti studi sull'uso di Bitifrin in pazienti con insufficienza epatica o renale. Pertanto bisogna agire con cautela nel trattamento di tali pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bitifrin nei bambini al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Nessun dato disponibile.

Modo di somministrazione

Solo per uso oftalmico.

L'assorbimento sistemico viene ridotto occludendo il condotto naso - lacrimale o abbassando la palpebra per 2 minuti. Questo può risultare in una riduzione degli effetti indesiderati sistemici ed in un aumento dell'attività locale.

Se si utilizzano più farmaci oftalmici per uso topico, ciascuno dei prodotti deve essere somministrato dopo un intervallo di almeno 5 minuti l'uno dall'altro. Le pomate oftalmiche devono essere somministrate come ultime.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Malattia reattiva delle vie aeree, inclusa asma bronchiale o un'anamnesi di asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva grave.
- Bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare di II o III grado non controllati con pacemaker. Insufficienza cardiaca manifesta, shock cardiogeno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come ogni altro medicinale oftalmico per uso topico, i principi attivi (bimatoprost/timololo) in Bitifrin vengono assorbiti per via sistemica. Non è stato osservato alcun miglioramento dell'assorbimento sistemico dei singoli principi attivi. A causa della componente beta-adrenergica, timololo, possono verificarsi gli stessi effetti indesiderati (ADR) cardiovascolari, polmonari e altre reazioni avverse osservate in caso di beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di ADR sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache

In pazienti con malattie cardiovascolari (ad es. cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e sottoposti a terapia ipotensiva con beta-bloccanti devono essere valutati criticamente e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. In pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati segnali di peggioramento di tali malattie e reazioni avverse.

A causa dell'effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

Disturbi vascolari

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

Patologie respiratorie

Sono state riportate reazioni respiratorie, inclusa morte dovuta a broncospasmo in pazienti con asma, a seguito di somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici.

Bitifrin deve essere usato con cautela in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) lieve/moderata e solo se il beneficio potenziale supera il rischio potenziale.

Patologie endocrine

I medicinali beta-bloccanti adrenergici devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o nei pazienti con diabete ballerino poiché i beta-bloccanti possono mascherare segni e sintomi dell'ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti possono mascherare i segni dell'ipertiroidismo.

Malattie corneali

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

Altri agenti beta-bloccanti

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

Reazioni anafilattiche

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

Distacco di coroide

È stato riportato distacco di coroide con somministrazione di terapia acquosa di soppressione (ad es. timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

Anestesia chirurgica

Le preparazioni oftalmologiche beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici beta-agonisti per esempio dell'adrenalina. L'anestesiologo deve essere informato quando il paziente sta assumendo timololo.

Effetti epatici

In pazienti con un'anamnesi di malattia epatica lieve o con anormale alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e/o bilirubina al basale, il collirio con bimatoprost non ha avuto reazioni avverse sulla funzionalità epatica per 24 mesi. Non sono note reazioni avverse del timololo oculare sulla funzionalità epatica.

Effetti oculari

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati circa la possibilità di periorbitopatia associata ad analogo della prostaglandina (PAP) e di cambiamento del colore dell'iride al marrone più intenso poiché questo è stato osservato durante il trattamento con bimatoprost e bimatoprost/timololo. È probabile che l'aumento della pigmentazione dell'iride sia permanente e può portare a un campo visivo alterato e a differenze nell'aspetto tra gli occhi se viene trattato un solo occhio (vedere paragrafo 4.8).

È stato riportato edema maculare, incluso edema maculare cistoide con combinazione fissa di bimatoprost/timololo. Pertanto si raccomanda cautela nell'utilizzo di Bitifrin in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con una lacerazione della capsula posteriore o con lenti in camera anteriore, o in pazienti a rischio conclamato per l'edema maculare cistoide (ad es. interventi chirurgici intraoculari, occlusioni venose retiniche, malattie infiammatorie oculari e retinopatia diabetica).

In pazienti con infiammazione intraoculare attiva (ad es. uveite) Bitifrin deve essere utilizzato con cautela perché l'infiammazione può essere esacerbata.

Contatto cutaneo

C'è la possibilità che si verifichi la crescita dei peli nelle aree in cui la soluzione di Bitifrin viene ripetutamente a contatto con la superficie della pelle. Pertanto, è importante di applicare Bitifrin come indicato e evitare che scorra sulla guancia o su altre aree della pelle.

Altre condizioni

Il bimatoprost/timololo non è stato studiato in pazienti con condizioni infiammatorie oculari, glaucoma neovascolare, infiammatorio, ad angolo chiuso, congenito o ad angolo stretto.

Negli studi sul bimatoprost 0,3 mg/ml in pazienti con glaucoma o ipertensione oculare, è stato dimostrato che un'esposizione più frequente dell'occhio a più di 1 dose giornaliera di bimatoprost può diminuire l'effetto di riduzione della IOP. I pazienti che usano Bitifrin con altri analoghi delle prostaglandine devono essere monitorati per le variazioni della pressione intraoculare.

In pazienti con un'anamnesi di ipersensibilità da contatto con argento non devono usare questo prodotto poiché le gocce somministrate possono contenere tracce di argento.

Bitifrin è privo di conservanti e non sono stati condotti studi sull'uso del prodotto in pazienti che indossano lenti a contatto. I pazienti devono togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione del prodotto e attendere almeno 15 minuti prima di inserirle nuovamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione tra farmaci con bimatoprost o timololo.

Esiste la possibilità di effetti additivi risultanti in ipotensione e/o bradicardia marcata quando una soluzione oftalmica beta-bloccante viene somministrata in concomitanza a calcio antagonisti orali, guanetidina, agenti beta-bloccanti adrenergici, parasimpaticomimetici, antiaritmici (incluso amiodarone) e glicosidi digitalici.

Sono stati riportati effetti sistemici potenziati dei beta-bloccanti (per esempio riduzione della frequenza cardiaca, depressione) durante il trattamento combinato con inibitori di CYP2D6 (per esempio chinidina, fluoxetina paroxetina) e timololo.

Occasionalmente è stata riportata midriasi in seguito all'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili i dati adeguati sull'uso della combinazione fissa di bimatoprost/timololo in donne in gravidanza. Bitifrin non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Bimatoprost

Non sono disponibili i dati adeguati sull'uso in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva a dosi maternotossiche elevate (vedere paragrafo 5.3).

Timolol

Gli studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti mal formativi ma mostrano un rischio di ritardo nella crescita intra-uterina quando i beta-bloccanti sono somministrati per via orale. In aggiunta, quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al momento del parto, nei neonati sono stati osservati segni e sintomi degli effetti dei beta-bloccanti (per esempio bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia). Se bimatoprost/timololo è somministrato fino al momento del parto, il neonato deve essere attentamente monitorato nei primi giorni di vita. Gli studi sugli animali con timololo hanno mostrato tossicità riproduttiva a dosi significativamente superiori a quelle che sarebbero utilizzate nella pratica clinica (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Timolol

I beta -bloccanti vengono escreti nel latte materno umano. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di somministrazione del timololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti da causare sintomi clinici degli effetti dei beta-bloccanti nel bambino. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Bimatoprost

Non è noto se bimatoprost viene escreto nel latte materno ma viene escreto nel latte di ratto che allatta. Bitifrin non deve essere utilizzato da parte di donne che allattano.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di Bitifrin sulla fertilità umana.

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

Bitifrin ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Come per tutti i colliri, se si verifica un temporaneo offuscamento della visione il paziente dovrà attendere che la visione torni chiara prima di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Bimatoprost/timolol

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate nello studio clinico con una dose singola di bimatoprost/timololo sono state limitate a quelle precedentemente riportate per la formulazione multidose di bimatoprost/timololo con conservante o per i singoli principi attivi bimatoprost o timololo. Negli studi clinici non sono state osservate nuove reazioni avverse specifiche per una dose singola della formulazione di bimatoprost/timololo senza conservanti.

La maggior parte delle reazioni avverse riportate con una dose singola della formulazione di bimatoprost/timololo senza conservanti sono state oculari, di gravità lieve e nessuna grave. Sulla base di uno studio di 12 settimane, la reazione avversa più comunemente segnalata è stata l'iperemia congiuntivale (per lo più da traccia a lieve e ritenuta di natura non infiammatoria) in circa il 21% dei pazienti e ha portato all'interruzione del trattamento nell'1,4% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 1 presenta le reazioni avverse osservate nel corso di studi clinici di entrambe le formulazioni di bimatoprost/timololo a dose singola senza conservanti e bimatoprost/timololo multidose con conservante o nel periodo successivo alla commercializzazione. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

La frequenza delle reazioni avverse possibili di cui sotto è stata classificata secondo la seguente convenzione:

molto comuni	$\geq 1/10$
comuni	$\geq 1/100$ fino a $< 1/10$
non comuni	$\geq 1/1.000$ fino a $< 1/100$
rari	$\geq 1/10.000$ fino a $< 1/1.000$
molto rari	$< 1/10.000$
non note	La frequenza non può essere valutata sulla base dei dati disponibili

Tabella 1

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	non note	reazioni di ipersensibilità inclusi segni o sintomi di dermatite allergica, angioedema, allergia oculare
<i>Disturbi psichiatrici</i>	non note	insonnia ² , incubi ²
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	comuni	mal di testa
	non note	disgeusia ² , capogiri ²
<i>Patologie dell'occhio</i>	molto comuni	iperemia congiuntivale, periorbitopatia associata ad analogo della prostaglandina
	comuni	cheratite punteggiata, erosione corneale ² , sensazione di bruciore ² , irritazione congiuntivale ¹ , prurito oculare, sensazione di bruciore nell'occhio ² , sensazione di corpo estraneo, occhio secco, eritema palpebrale, dolore oculare, fotofobia, secrezione oculare ² , disturbo visivo ² , prurito palpebrale, peggioramento dell'acuità visiva ² , blefarite ² , edema palpebrale, irritazione oculare, aumento della lacrimazione, crescita delle ciglia
	non comuni	irite ² , edema congiuntivale ² , dolore palpebrale ² , sensazione anomala nell'occhio ¹ , astenopia, trichiasi ² , iperpigmentazione dell'iride ² , retrazione palpebrale ² , scolorimento delle ciglia (oscuramento) ¹
	non note	edema maculare cistoide ² , gonfiore oculare, visione offuscata ² , fastidio oculare
<i>Patologie cardiache</i>	non note	bradicardia
<i>Disturbi vascolari</i>	non note	ipertensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	comuni	rinite ²
	non comuni	dispnea
	non note	broncospasmo (prevalentemente in pazienti con malattia broncospastica preesistente) ² , asma
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	comuni	pigmentazione blefarale ² , irsutismo ² , iperpigmentazione cutanea (perioculare)
	non note	alopecia ² , scolorimento della pelle

		(perioculare)
<i>Patologie generiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	non note	affaticamento

¹reazioni avverse osservate solo con la formulazione di bimatoprost/timololo senza conservante

²reazioni avverse osservate solo con la formulazione di bimatoprost/timololo con conservante (benzalconio cloruro)

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Periorbitopatia associata ad analogo della prostaglandina (PAP)

Gli analoghi delle prostaglandine, incluso Bitifrin, possono indurre alterazioni lipodistrofiche periorbitali che possono portare ad un approfondimento del solco palpebrale, ptosi, enoftalmo, retrazione palpebrale, involuzione della dermatocalasi e spettacolo sclerale inferiore. Le variazioni sono in genere lievi, possono verificarsi già un mese dopo l'inizio del trattamento con Bitifrin e possono causare un campo visivo alterato anche in assenza del riconoscimento dal paziente. La PAP è anche associata a iperpigmentazione o decolorazione della pelle perioculare e ipertricosi. È stato notato che tutte le modifiche sono parzialmente o completamente reversibili al momento dell'interruzione o del passaggio a trattamenti alternativi.

Iperpigmentazione dell'iride

È probabile che l'aumento della pigmentazione dell'iride sia permanente. Il cambiamento della pigmentazione è dovuto all'aumento del contenuto di melanina nei melanociti piuttosto che all'aumento del numero di melanociti. Gli effetti a lungo termine dell'aumento della pigmentazione dell'iride non sono noti. I cambiamenti di colore dell'iride osservati con la somministrazione oftalmica di bimatoprost potrebbero non essere evidenti per diversi mesi o anni. Tipicamente, la pigmentazione marrone intorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la periferia dell'iride e l'intera iride o parti diventano più brunastre. Né i nevi né le lentiggini dell'iride sembrano essere interessati dal trattamento. Dopo 12 mesi di trattamento con la combinazione fissa di bimatoprost/timololo, l'incidenza della pigmentazione dell'iride è stata dello 0,2%. Dopo 12 mesi di trattamento con solo il collirio di bimatoprost 0,3 mg/ml, l'incidenza è stata dell'1,5% e non è aumentata dopo 3 anni di trattamento.

Come altri farmaci oftalmici per uso topico, il bimatoprost/timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. L'assorbimento del timololo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con agenti beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di ADR sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Ulteriori reazioni avverse, che sono state osservate con uno dei principi attivi (bimatoprost o timololo) e che possono potenzialmente verificarsi con bimatoprost o timololo sono presentate nella Tabella 2:

Tabella 2

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Reazioni allergiche sistemiche, tra cui anafilassi ¹
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	ipoglicemia ¹
<i>Disturbi psichiatrici</i>	depressione ¹ , perdita di memoria ¹ , allucinazione ¹
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	sincope ¹ , accidente cerebrovascolare ¹ , aumento di segni e sintomi di miastenia grave ¹ , parestesia ¹ , ischemia cerebrale ¹
<i>Patologie dell'occhio</i>	diminuzione della sensibilità corneale ¹ , diplopia ¹ , ptosi ¹ , distacco della coroide dopo chirurgia di filtrazione (vedere paragrafo 4.4) ¹ , cheratite ¹ , blefarospasmo ² , emorragia retinica ² , uveite ²

<i>Patologie cardiache</i>	blocco atrioventricolare ¹ , arresto cardiaco ¹ , aritmia ¹ , insufficienza cardiaca ¹ , insufficienza cardiaca congestizia ¹ , dolore toracico ¹ , palpitazioni ¹ , edema ¹
<i>Disturbi vascolari</i>	ipotensione ¹ Fenomeno di Raynaud ¹ , mani e piedi freddi ¹
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	esacerbazione dell'asma ² , esacerbazione della BPCO ² , tosse ¹
<i>Patologie gastrointestinali</i>	nausea ^{1,2} , diarrea ¹ , dispepsia ¹ , bocca secca ¹ , dolore addominale ¹ , vomito ¹
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	eruzione cutanea psoriasiforme ¹ o esacerbazione della psoriasi ¹ , eruzione cutanea ¹
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	mialgia ¹
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	disfunzione sessuale ¹ , calo della libido ¹
<i>Patologie generiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	astenia ^{1,2}
<i>Indagini</i>	test di funzionalità epatica (LFT) anormali ²

¹ reazioni avverse osservate con timololo

² reazioni avverse osservate con bimatoprost

Reazioni avverse segnalate in colliri contenenti fosfato

Casi di calcificazione corneale sono stati riportati molto raramente in associazione all'uso di colliri contenenti fosfato in alcuni pazienti con cornee significativamente danneggiate.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite Agenzia Italiana del Farmaco al Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

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

Bimatoprost

In caso di ingestione accidentale di bimatoprost/timololo, possono essere utili le informazioni seguenti: negli studi di due settimane su topi e ratti per via orale, dosi di bimatoprost fino a 100 mg/kg/giorno non hanno prodotto alcuna tossicità; ciò corrisponde a una dose umana equivalente di 8,1 e 16,2 mg/kg, rispettivamente. Questa dose espressa in mg/m² è almeno 70 volte superiore alla dose accidentale di un flacone di Bitifrin in un bambino di 10 kg.

Timolol

I sintomi di sovradosaggio sistemico di timololo includono bradicardia, ipotensione, broncospasmo, mal di testa, capogiri, mancanza di fiato e insufficienza cardiaca. Gli studi sui pazienti con insufficienza renale hanno dimostrato che il timololo non si dializza con facilità.

In caso di sovradosaggio il trattamento deve essere sintomatico e di supporto

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, agenti beta-bloccanti, Codice ATC: S01ED51

Meccanismo d'azione

Bitifrin contiene due principi attivi: bimatoprost e timololo. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare elevata (IOP) con meccanismi d'azione complementari e l'effetto combinato risulta in una riduzione della pressione intraoculare (IOP) maggiore, rispetto a quella indotta dai componenti somministrati singolarmente. Il bimatoprost/timololo ha una rapida insorgenza d'azione.

Il bimatoprost è un potente principio attivo ipotensivo oculare. È una prostamide sintetica, strutturalmente correlata alla prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) che non agisce attraverso alcun recettore noto della prostaglandina. Il bimatoprost imita selettivamente gli effetti delle sostanze biosintetizzate di recente scoperte chiamate prostamidi. Il recettore della prostamide, tuttavia, non è stato ancora identificato strutturalmente. Il meccanismo d'azione mediante il quale il bimatoprost riduce la pressione intraoculare nell'uomo consiste nell'aumentare il deflusso dell'umore acqueo attraverso la rete trabecolare e nel potenziare il deflusso uveosclerale.

Il timololo è un agente bloccante adrenergico non selettivo di β_1 e β_2 che non ha una significativa attività simpaticomimetica intrinseca, depressiva miocardica diretta o attività anestetica locale (stabilizzante di membrana). Il timololo riduce la IOP riducendo la formazione dell'umore acqueo. Il preciso meccanismo d'azione non è chiaramente stabilito, ma è probabile l'inibizione dell'aumentata sintesi ciclica di AMP causata dalla stimolazione beta-adrenergica endogena.

Effetti clinici

In uno studio clinico controllato della durata di dodici settimane (in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli) ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di bimatoprost/timololo in formulazione monodose senza conservanti con bimatoprost/timololo formulazione multidose con conservante (benzalconio cloruro) in pazienti con glaucoma o ipertensione oculare. La formulazione monodose senza conservanti di bimatoprost/timololo ha ottenuto un'efficacia non inferiore nella riduzione della IOP rispetto alla formulazione multidose di bimatoprost/timololo con conservante (benzalconio cloruro): il limite superiore di CI al 95% della differenza tra i trattamenti rientrava nei valori limite predefiniti di 1,5 mm Hg in ogni punto temporale valutato (ore 0, 2 e 8) alla settimana 12 (per l'analisi primaria) e anche alle settimane 2 e 6, per una variazione media di IOP nell'occhio peggiore rispetto al basale (la IOP nell'occhio peggiore si riferisce all'occhio con la IOP diurna media più alta al basale). Infatti, il limite superiore di IC al 95% non ha superato 0,14 mm Hg alla settimana 12.

Entrambi i gruppi sperimentali hanno mostrato riduzioni medie statisticamente e clinicamente significative rispetto al basale in una IOP nell'occhio peggiore a tutti i tempi di follow-up durante lo studio ($p < 0,001$). Le variazioni medie rispetto a IOP nell'occhio peggiore al basale erano comprese tra -9,16 e -7,98 mm Hg per il gruppo di formulazione senza conservanti bimatoprost/timololo monodose e da -9,03 a -7,72 mmHg per il gruppo di formulazione multidose di bimatoprost/timololo con conservanti durante lo studio di 12 settimane.

Il bimatoprost/timololo nella formulazione monodose senza conservanti ha anche ottenuto un'efficacia di riduzione della IOP equivalente alla formulazione multidose di bimatoprost/timololo con conservante nell'occhio medio e nell'occhio peggiore con IOP ad ogni follow-up alle settimane 2, 6 e 12.

Sulla base di studi sulla formulazione multidose di bimatoprost/timololo con conservante, l'effetto di riduzione della IOP di bimatoprost/timololo non è inferiore a quello ottenuto dalla terapia aggiuntiva di bimatoprost (una volta al giorno) e timololo (due volte al giorno).

I dati esistenti in letteratura per la formulazione multidose di bimatoprost/timololo con conservante la somministrazione alla sera potrebbe avere alcuni vantaggi in termini di riduzione della pressione intraoculare media rispetto alla somministrazione mattutina. Tuttavia, nel prescrivere una dose al mattino piuttosto che alla sera si deve tenere conto della probabilità di adesione al trattamento da parte del paziente.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di bimatoprost/timololo nei bambini al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Medicinale bimatoprost/timololo

Le concentrazioni plasmatiche di bimatoprost e timololo sono state determinate in uno studio crossover che ha confrontato i trattamenti in monoterapia con la formulazione multidose di bimatoprost/timololo con il conservante in soggetti sani. L'assorbimento sistemico dei singoli componenti è stato minimo e non è stato influenzato dalla co-somministrazione in una singola formulazione.

In due studi di 12 mesi sulla formulazione multidose di bimatoprost/timololo con conservante in cui è stato misurato l'assorbimento sistemico, non è stato osservato accumulo di nessuno dei singoli componenti.

Bimatoprost

Il bimatoprost penetra bene nella cornea e nella sclera umana *in vitro*. Dopo la somministrazione oculare, l'esposizione sistemica del bimatoprost è molto bassa senza accumulo nel tempo. Dopo la somministrazione oculare una volta al giorno di una goccia di bimatoprost allo 0,03% in entrambi gli occhi per due settimane, le concentrazioni ematiche hanno raggiunto il picco entro 10 minuti dalla somministrazione e sono scese al di sotto del limite inferiore di rilevamento (0,025 ng/ml) entro 1,5 ora dalla somministrazione. I valori medi di C_{max} e $AUC_{0-24\text{ ore}}$ erano simili nei giorni 7 e 14 a circa 0,08 ng/ml e 0,09 ng•ora/ml rispettivamente, indicando che durante la prima settimana di somministrazione oculare è stata raggiunta una concentrazione costante del farmaco.

Il bimatoprost è moderatamente distribuito nei tessuti corporei e il volume sistemico di distribuzione nell'uomo allo stato stazionario era di 0,67 l/kg. Nel sangue umano, il bimatoprost risiede principalmente nel plasma. Il legame alle proteine plasmatiche del bimatoprost è di circa l'88%.

Il bimatoprost è la principale specie circolante nel sangue una volta che raggiunge la circolazione sistemica dopo la somministrazione oculare. Il bimatoprost subisce quindi ossidazione, N-deetilazione e glucuronidazione per formare una diversa varietà di metaboliti.

Il bimatoprost viene eliminato principalmente per escrezione renale, fino al 67% di una dose endovenosa somministrata a volontari sani è stato escreto nelle urine, il 25% della dose è stato escreto attraverso le feci. L'emivita di eliminazione, determinata dopo la somministrazione endovenosa, era di circa 45 minuti; la clearance ematica totale era di 1,5 l/ora/kg.

Caratteristiche nelle persone anziane

Dopo la somministrazione due volte al giorno di bimatoprost 0,3 mg/ml, il valore medio di $AUC_{0-24\text{ ore}}$ di 0,0634 ng•ora/ml di bimatoprost negli anziani (soggetti di età pari o superiore a 65 anni) era significativamente superiore a 0,0218 ng•ora/ml nei giovani adulti sani. Tuttavia, questo risultato non è clinicamente rilevante in quanto l'esposizione sistemica sia per i soggetti anziani che per i giovani è rimasta molto bassa rispetto al dosaggio oculare. Non vi è stato accumulo di bimatoprost nel sangue nel tempo e il profilo di sicurezza era simile nei pazienti anziani e giovani.

Timololo

Dopo la somministrazione oculare di una soluzione di collirio allo 0,5% negli esseri umani sottoposti a interventi chirurgici della cataratta, la concentrazione massima di timololo era di 898 ng/ml nell'umore acqueo un'ora dopo il dosaggio. Una parte della dose viene assorbita per via sistemica dove viene ampiamente metabolizzata nel fegato. L'emivita del timololo nel plasma è di circa 4-6 ore. Il timololo è parzialmente metabolizzato dal fegato con il timololo e i suoi metaboliti sono escreti dal rene. Il timololo non è ampiamente legato al plasma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Medicinale bimatoprost/timololo

Studi di tossicità oculare a dosi ripetute sulla formulazione multidose di bimatoprost/timololo con conservante non hanno mostrato rischi particolari per l'uomo. Il profilo di sicurezza oculare e sistemica dei singoli componenti è ben consolidato.

Bimatoprost

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli studi sui roditori hanno prodotto un aborto specie-specifico a livelli di esposizione sistemica da 33 a 97 volte quelli raggiunti nell'uomo dopo la somministrazione oculare.

Le scimmie a cui è stata somministrata una concentrazione di bimatoprost oculare $\geq 0,03\%$ al giorno per 1 anno hanno avuto un aumento della pigmentazione dell'iride ed effetti perioculari dose-correlati reversibili caratterizzati da un solco prominente superiore e/o inferiore e un allargamento della fessura palpebrale. L'aumento della pigmentazione dell'iride sembra essere causato da una maggiore stimolazione della produzione di melanina nei melanociti e non da un aumento del numero di melanociti. Non sono stati osservati cambiamenti funzionali o microscopici correlati agli effetti perioculari e il meccanismo d'azione per i cambiamenti perioculari è sconosciuto.

Timolol

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato dodecaidrato
Acido citrico monoidrato
Sodio cloruro
Sodio idrossido o acido cloridrico, diluito (per la regolazione del pH)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 2 anni
Eliminare 90 giorni dopo la prima apertura del flacone.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del flacone vedere paragrafo 6.4.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcune precauzioni particolari per la conservazione.
Dopo la prima apertura del flacone conservare a temperatura inferiore di 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco in LDPE (contenente rispettivamente 3 ml e 9 ml di soluzione) con applicatore contagocce multidose in HDPE con tappo a vite in HDPE a prova di manomissione e la scatola di cartone.

Confezioni da:

1 flacone da 3 ml

1 flacone da 9 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polonia

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

050047012 - "0.3 Mg/MI + 5 Mg/MI Collirio, Soluzione" 1 Flacone Ldpe Da 3 MI con contagocce multidose

050047024 - "0.3 Mg/MI + 5 Mg/MI Collirio, Soluzione" 1 Flacone Ldpe Da 9 MI con contagocce multidose

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO