

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIMADOC 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 periorbitopatia associata ad analogo della prostaglandina (PAP) 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 compromissione del campo visivo e differenze di aspetto tra i due occhi quando è solo un occhio ad essere sottoposto a trattamento (vedere paragrafo 4.8).

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 BIMADOC 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).

BIMADOC 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 BIMADOC viene ripetutamente in contatto con la superficie cutanea. È pertanto importante applicare BIMADOC 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). BIMADOC 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 BIMADOC congiuntamente ad altri analoghi delle prostaglandine devono sottoporsi a monitoraggio per individuare eventuali variazioni della pressione intraoculare.

BIMADOC 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 pre-clinici 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). BIMADOC 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 BIMADOC 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

BIMADOC 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) verificatesi nel 24% dei pazienti e prurito oculare verificatesi 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 verificatesi 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
Patologie del sistema nervoso	non comune	cefalea
	non nota	capogiro
Patologie dell'occhio	molto comune	iperemia congiuntivale, periorbitopatia associata ad analogo della prostaglandina

Tabella 3

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	non comune	capogiro
Patologie dell'occhio	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
Patologie vascolari	comune	ipertensione
Patologie gastrointestinali	non comune	nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	non nota	eritema periorbitale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	non comune	astenia
Esami diagnostici	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.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Periorbitopatia associata ad analogo della prostaglandina (PAP) Gli analoghi delle prostaglandine incluso BIMADOC, possono indurre cambiamenti lipodistrofici periorbitali che possono causare infossamento del solco palpebrale, ptosi, enoftalmo, retrazione palpebrale, involuzione della dermatocalasi ed esposizione della sclera inferiore (scleral show) . I cambiamenti sono solitamente di grado lieve, possono verificarsi già dopo un mese dall'inizio del trattamento con BIMADOC e possono causare compromissione del campo visivo anche senza che il paziente se ne accorga. La PAP è inoltre associata a iperpigmentazione o alterazione del colore della pelle periorbitale e a ipertricosi. Tutti i cambiamenti sono risultati parzialmente o completamente reversibili all'interruzione del trattamento o al passaggio a trattamenti alternativi.

Iperpigmentazione iridea

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.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### 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 BIMADOC 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 BIMADOC 0,3 mg/ml monodose (30 contenitori monodose da 0,4 ml; 12 ml) accidentalmente somministrata a un bambino di 10 kg.

	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
	non nota	secrezione oculare, fastidio oculare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	non nota	asma, esacerbazione dell'asma, esacerbazione di BPCO e dispnea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	iperpigmentazione della cute (periorbitale)
	non comune	irsutismo
	non nota	alterazione del colore della pelle (periorbitale)
Disturbi del sistema immunitario	non nota	reazione da ipersensibilità inclusi segni e sintomi di allergia oculare e dermatite allergica
Patologie vascolari	non nota	ipertensione

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
Patologie del sistema nervoso	comune	cefalea
Patologie dell'occhio	molto comune	prurito oculare, crescita delle ciglia
	comune	astenopia, edema congiuntivale, fotofobia, lacrimazione, incremento della pigmentazione iridea, visione offuscata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	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.

## 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.

#### 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<sub>max</sub> e AUC<sub>0-24h</sub> 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<sub>0-24h</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 pericoculari 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 pericoculari, ed è sconosciuto il meccanismo d'azione relativo ai cambiamenti pericoculari 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

Cloruro di sodio  
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

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### 6.5 NATURA E CONTENUTO DELLA CONFEZIONE

Contenitori monodose trasparenti in polietilene a bassa densità (LDPE).

Ogni contenitore monodose contiene 0,4 ml di soluzione.

È 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

DOC Generici S.r.l

Via Turati 40

20121 Milano

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

0,3 mg/ml collirio, soluzione – 30 contenitori monodose in LDPE da 0,4 ml – AIC 044345039

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

Febbraio 2018

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2022

Dep AIFA 04/04/2022, Cod. 10-nl/2022