

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amiriox 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție conține bimatoprost 0,3 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fosfați  
Fiecare ml de soluție conține fosfați 0,95 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție limpede și incoloră.  
pH: 6,8 – 7,8  
Osmolalitate: 280 – 320 mOsmol/kg

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Reducerea presiunii intraoculare crescute în glaucomul cronic cu unghi deschis și a hipertensiunii oculare la adulți (ca monoterapie sau ca terapie adăugată la betablocante).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată este de o picătură în ochiul (ochii) afectat(ți) o dată pe zi, administrată seara. Nu trebuie utilizat mai mult de o doză pe zi, deoarece o administrare mai frecventă poate diminua efectul de reducere a presiunii intraoculare.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării Amiriox la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

##### Pacienți cu insuficiență hepatică și renală:

Bimatoprost nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică moderată până la severă și, prin urmare, trebuie să fie utilizat cu precauție la acești pacienți. La pacienții cu antecedente de boală hepatică ușoară sau valori anormale ale concentrațiilor serice ale ALT (alanin aminotransferază), AST (aspartat aminotransferază) și/sau bilirubină la momentul inițial, bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică multidoză cu conservanți) nu a avut efecte

adverse asupra funcției hepatice de-a lungul a 24 de luni.

### Mod de administrare

Doar pentru administrare oftalmică.

Amiriox este o soluție sterilă, care nu conține conservanți.

Absorbția sistemică se reduce prin utilizarea ocluziei nazolacrimale sau prin închiderea pleoapelor timp de 2 minute. Acest lucru poate duce la o scădere a incidenței reacțiilor adverse sistemice și la o creștere a activității locale.

Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de instilare și pot fi rePLICATE la 15 minute după administrare.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare topică oftalmică, fiecare trebuie administrat separat, la un interval de cel puțin 5 minute. Orice unguent sau gel oftalmic se administrează la final.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Ocular

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie informați asupra posibilității de periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandine (PAP) și pigmentare accentuată a irisului, deoarece acestea au fost observate în timpul tratamentului cu bimatoprost. Unele din aceste modificări pot avea caracter permanent și pot conduce la modificări ale câmpului vizual și diferențe de aspect între ochi atunci când este tratat doar un singur ochi (vezi pct. 4.8).

Edemul macular cistoid a fost raportat mai puțin frecvent ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ) în urma tratamentului cu bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică multidoză cu conservanți). Prin urmare, Amiriox trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă factori de risc cunoscuți că predispun la edem macular (de exemplu, pacienți cu afachie, pacienți cu pseudofachie cu ruptură de capsulă posterioară a cristalinului).

S-au semnalat raportări spontane rare de reactivare a infiltrărilor corneei sau ale infecțiilor oculare anterioare determinate de bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică multidoză cu conservanți). Amiriox trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de infecții oculare virale semnificative (de exemplu, herpes simplex) sau uveită/irită.

Amiriox nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni oculare inflamatorii, glaucom neovascular, inflamator, cu unghi închis, glaucom congenital sau glaucom cu unghi îngust.

#### Cutanat

Există posibilitatea creșterii părului în zonele în care soluția Amiriox vine în mod repetat în contact cu suprafața pielii. Prin urmare, este important ca Amiriox să fie administrat conform instrucțiunilor și să se evite ca acesta să curgă pe obraz sau pe alte zone ale pielii.

#### Respirator

Amiriox nu a fost studiat la pacienții cu funcția respiratorie compromisă. Chiar dacă există informații limitate referitoare la pacienții cu astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă cronică, au fost înregistrate raportări de exacerbare a astmului bronșic, dispneei și a bolii pulmonare obstructive cronice, precum și raportări de astm bronșic în timpul experienței ulterioare punerii pe piață.

Frecvența acestor simptome este necunoscută. Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică, astm bronșic sau cu funcție respiratorie compromisă în urma altor afecțiuni trebuie să fie tratați cu atenție.

#### Cardiovascular

Amiriox nu a fost studiat la pacienții cu bloc cardiac mai sever decât cel de gradul unu sau cu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată. A fost înregistrat un număr limitat de raportări spontane de bradicardie sau hipotensiune arterială la utilizarea bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică multidoză cu conservanți). Amiriox trebuie utilizat cu precauție la pacienții predispuși la un ritm cardiac lent sau tensiune arterială mică.

#### Alte informații

În studiile efectuate cu bimatoprost 0,3 mg/ml la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară, s-a demonstrat că expunerea mai frecventă a ochiului la mai mult de o doză de bimatoprost pe zi poate scădea efectul de reducere a presiunii intraoculare. Pacienții care utilizează Amiriox concomitent cu alți analogi de prostaglandine trebuie să fie monitorizați pentru modificări ale presiunii intraoculare.

Bimatoprost 0,3 mg/ml unidoză nu a fost studiat la pacienți care poartă lentile de contact. Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de instilare și pot fi rePLICATE la 15 minute după administrare.

S-au semnalat raportări de keratită bacteriană asociată cu utilizarea de recipiente multidoză care conțin medicamente cu administrare topică oftalmică. Aceste recipiente au fost contaminate accidental de către pacienții care, în majoritatea cazurilor, au avut concomitent o altă boală oculară. Pacienții cu o leziune a suprafeței epiteliale oculare prezintă un risc mai mare de a dezvolta keratită bacteriană.

Pacienții trebuie instruiți să nu permită vârfului flaconului de administrare să intre în contact cu ochiul sau structurile din jurul acestuia pentru a evita lezarea ochiului și contaminarea soluției.

Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate de contact la argint nu trebuie să utilizeze medicamentul, întrucât picăturile eliberate pot conține urme de argint.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

La om nu se anticipează interacțiuni, deoarece în urma administrării oftalmice a bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică multidoză cu conservanți), concentrațiile sistemice de bimatoprost sunt extrem de mici (mai mici de 0,2 ng/ml). Bimatoprost este biotransformat de diferite enzime prin multiple căi de metabolizare și nu s-au observat efecte asupra enzimelor hepatice implicate în metabolizarea medicamentelor în cadrul studiilor preclinice.

În cadrul studiilor clinice, bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți) a fost utilizat concomitent cu diferite medicamente beta-blocante oftalmice, fără dovezi ale unor interacțiuni.

Utilizarea concomitentă de Amiriox cu alte medicamente antiglaucomatoase, în afara beta blocantelor topice nu a fost evaluată în timpul tratamentului adăugat al glaucomului.

Există un potențial de scădere a efectului de reducere a presiunii intraoculare al analogilor de prostaglandine (de exemplu, Amiriox) la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară, atunci când sunt utilizați împreună cu alți analogi de prostaglandine (vezi pct. 4.4).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea bimatoprost la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari, maternotoxice (vezi pct. 5.3).

Amiriox nu trebuie administrat în timpul sarcinii dacă nu este absolut necesar.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bimatoprost este excretat în laptele uman. Studiile efectuate la animale au indicat excreția bimatoprost în laptele matern. Decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe tratamentul cu Amiriox trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectele bimatoprost asupra fertilității la om.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Amiriox are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Similar oricărui tratament ocular, dacă după instilare apare o încețoșare tranzitorie a vederii, pacientul trebuie să aștepte până când vederea redevine clară, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 3 luni, aproximativ 29% dintre pacienții tratați cu bimatoprost 0,3 mg/ml unidoză (fără conservanți) au prezentat reacții adverse. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost hiperemia conjunctivală (majoritatea forme ușoare și de natură non-inflamatoare) prezentă la 24% dintre pacienți și pruritul ocular prezent la 4% dintre pacienți. Aproximativ 0,7% dintre pacienții din grupul tratat cu bimatoprost 0,3 mg/ml unidoză (fără conservanți) au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers în cadrul studiului de 3 luni.

Următoarele reacții adverse au fost semnalate în timpul studiilor clinice sau în timpul experienței ulterioare punerii pe piață cu bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice unidoză (fără conservanți). Majoritatea au fost oculare, ușoare și niciuna nu a fost gravă:

Reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 1 în funcție de aparate, sisteme și organe și frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1**

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>                       | <b>Frecvență</b>         | <b>Reacție adversă</b>   |
|---|--------------------------|--|
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i>                  | mai puțin frecvente      | cefalee  |
|   | cu frecvență necunoscută | amețeli  |
| <i>Tulburări oculare</i>                                | foarte frecvente         | hiperemie conjunctivală, periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandine   |
|   | frecvente                | keratită punctată, iritație oculară, senzație de corp străin, xeroftalmie, durere oculară, prurit ocular, creștere a genelor, eritem la                            |
|   | mai puțin frecvente      | astenopie, edem conjunctival, fotofobie, lăcrimare accentuată, hiperpigmentare a irisului, vedere încețoșată, prurit la nivelul pleoapei, edem la nivelul pleoapei |
|   | cu frecvență necunoscută | secreții oculare, disconfort ocular  |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> | cu frecvență necunoscută | astm bronșic, exacerbare a astmului bronșic, exacerbare a bolii pulmonare obstructive  |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>   | frecvente                | hiperpigmentare cutanată (perioculară)   |
|   | mai puțin frecvente      | creștere anormală a părului  |
|   | cu frecvență necunoscută | modificare a culorii pielii (periocular)   |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>                | cu frecvență necunoscută | reacție de hipersensibilitate, inclusiv semne și simptome de alergie oculară și dermatită alergică   |
| <i>Tulburări vasculare</i>                              | cu frecvență necunoscută | hipertensiune arterială  |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### Periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandine (PAP)

Analogii de prostaglandine, inclusiv Amiriox, pot induce modificări lipodistrofice periorbitale, care pot duce la adâncirea șanțului palpebral, ptoză, enoftalmie, retracție palpebrală, involuție a dermatocalaziei și expunerea sclerei în partea inferioară a ochiului. De obicei, modificările sunt ușoare, pot apărea cel mai devreme la o lună după inițierea tratamentului cu Amiriox și pot cauza afectarea câmpului vizual, chiar și în absența recunoașterii acestora de către pacient. PAP este, de asemenea, asociată cu hiperpigmentare sau modificare a culorii pielii în zona perioculară și cu hipertricoză. S-a observat că toate modificările sunt parțial sau complet reversibile la întreruperea tratamentului sau la trecerea la tratamente alternative.

#### Hiperpigmentarea irisului

Este posibil ca pigmentarea accentuată a irisului să fie permanentă. Modificarea pigmentării este cauzată mai degrabă de conținutul crescut de melanină din melanocite decât de creșterea numărului de melanocite. Efectele pe termen lung ale pigmentării accentuate a irisului nu sunt cunoscute. Modificările de culoare ale irisului observate în cazul administrării oftalmice a bimatoprost pot să nu

fie vizibile timp de mai multe luni sau ani. În mod caracteristic, pigmentația brună din jurul pupilei se extinde concentric spre periferia irisului și întregul iris sau o parte a acestuia poate deveni brun mai închis. Nici nevii și nici pistruii irisului nu par să fie afectați de tratament. După 12 luni, incidența hiperpigmentării irisului în cazul administrării de bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție a fost de 0,5%. După 12 luni, incidența în cazul administrării de bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție, a fost de 1,5% (vezi pct. 4.8 Tabelul 2) și nu a crescut după 3 ani de tratament.

În cadrul studiilor clinice, peste 1800 de pacienți au fost tratați cu bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți). Conform datelor colectate din studiile clinice de fază III, efectuate cu bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți) administrat în monoterapie și ca terapie adăugată, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost:

- creștere a genelor cu o frecvență de până la 45% dintre pacienți în primul an, incidența noilor raportări scăzând la 7% după 2 ani și la 2% după 3 ani
- hiperemie conjunctivală (în general minimă până la ușoară și considerată a fi de natură non-inflamatoare) cu o frecvență de până la 44% dintre pacienți în primul an, incidența noilor raportări scăzând la 13% după 2 ani și la 12% după 3 ani
- prurit ocular cu o frecvență de până la 14% dintre pacienți în primul an, incidența noilor raportări scăzând la 3% după 2 ani și la 0% după 3 ani.

Mai puțin de 9% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers în primul an, incidența întreruperilor la alți pacienți situându-se la 3% atât după 2, cât și după 3 ani.

În Tabelul 2 sunt prezentate reacțiile adverse care au fost observate în cadrul studiului clinic de 12 luni cu bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți), dar care au fost raportate cu o frecvență mai mare decât în cazul utilizării bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică unidoză - fără conservanți). Majoritatea reacțiilor adverse au fost la nivel ocular, ușoare până la moderate și niciuna nu a fost gravă.

**Tabelul 2**

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>                     | <b>Frecvență</b> | <b>Reacție adversă</b>  |
|---|------------------|---|
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i>                | frecvente        | cefalee   |
| <i>Tulburări oculare</i>                              | foarte frecvente | prurit ocular, creștere a genelor   |
|   | frecvente        | astenopie, edem conjunctival, fotofobie, lăcrimare, pigmentare crescută a irisului; vedere încețoșată |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | frecvente        | prurit la nivelul pleoapei  |

În plus față de reacțiile adverse observate cu bimatoprost 0,3 mg/ml unidoză (fără conservanți), în Tabelul 3 sunt prezentate reacții adverse suplimentare care au fost observate în cazul utilizării bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți). Majoritatea reacțiilor adverse au fost la nivel ocular, ușoare până la moderate și niciuna nu a fost gravă.

**Tabelul 3**

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>                               | <b>Frecvență</b>         | <b>Reacție adversă</b>  |
|---|--------------------------|---|
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i>                          | mai puțin frecvente      | amețeli   |
| <i>Tulburări oculare</i>  | frecvente                | eroziune a corneei, arsuri oculare, conjunctivită alergică, blefarită, scădere a acuității vizuale, scurgeri oculare, tulburări de vedere, închidere la culoare a genelor |
|   | mai puțin frecvente      | hemoragie retiniană, uveită, edem macular cistoid, irită, blefarospasm, retracție a genelor   |
|   |                          |   |
| <i>Tulburări vasculare</i>                                      | frecvente                | hipertensiune arterială   |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i>                             | mai puțin frecvente      | greață  |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>           | cu frecvență necunoscută | eritem periorbital  |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | mai puțin frecvente      | astenie   |
| <i>Investigații diagnostice</i>                                 | frecvente                | valori anormale ale testelor funcției hepatice  |

Reacții adverse raportate la picăturile oftalmice care conțin fosfat:

La unii pacienți cu corneea deteriorată semnificativ au fost raportate foarte rar cazuri de calcifiere a corneei, în asociere cu utilizarea picăturilor oftalmice care conțin fosfat.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

**4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile informații privind supradozajul la om; este improbabil să se producă supradozajul ca urmare a administrării oftalmice.

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Dacă bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice soluție este ingerat accidental, următoarele informații pot fi utile: în studiile cu durată de două săptămâni efectuate la șobolan și șoarece, cu administrare orală în doze de până la 100 mg/kg și zi nu s-a produs niciun fel de toxicitate. Această doză exprimată ca mg/m<sup>2</sup> este de cel puțin 70 de ori mai mare decât doza ingerată accidental dintr-un flacon de bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție, pentru un copil cu greutatea de 10 kg.

**5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

## 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate oftalmologice, analogi de prostaglandine, codul ATC: S01EE03

### Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune prin care bimatoprost reduce presiunea intraoculară la om constă în creșterea filtrării umorii apoase prin rețeaua trabeculară și creșterea filtrării uveosclerale. Reducerea presiunii intraoculare începe la aproximativ 4 ore de la prima administrare și efectul maxim este atins în aproximativ 8 - 12 ore. Durata efectului este menținută timp de cel puțin 24 de ore.

Bimatoprost este un agent hipotensiv ocular puternic. Este o prostamidă sintetică, înrudită structural cu prostaglandina F<sub>2a</sub> (PGF<sub>2a</sub>), care nu acționează prin intermediul niciunui receptor cunoscut al prostaglandinei. Bimatoprost imită selectiv efectele substanțelor biosintetizate nou descoperite, numite prostamide. Cu toate acestea, receptorul prostamidei nu a fost încă identificat structural.

### Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni (dublu-orb, randomizat, efectuat cu grupuri paralele) a comparat eficacitatea și siguranța bimatoprost 0,3 mg/ml unidoză (fără conservanți) cu cea a bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți). Bimatoprost 0,3 mg/ml unidoză a atins o eficacitate a scăderii presiunii intraoculare care nu este inferioară celei a bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți) în ceea ce privește cea mai marcată modificare a presiunii intraoculare față de momentul inițial, la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară. De asemenea, bimatoprost 0,3 mg/ml unidoză a atins o eficacitate a scăderii presiunii intraoculare echivalentă cu cea a bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți), la o presiune intraoculară medie, la fiecare vizită din săptămânile 2, 6 și 12.

În timpul tratamentului de 12 luni în monoterapie cu bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți) la adulți, comparativ cu timolol, dimineața (08:00) variația medie a valorii presiunii intraoculare față de momentul inițial s-a situat între -7,9 și -8,8 mmHg. În timpul oricărei vizite, valorile diurne medii ale presiunii intraoculare (PIO) măsurate de-a lungul perioadei de studiu de 12-luni au diferit cu maxim 1,3 mmHg pe parcursul unei zile și nu au depășit niciodată 18,0 mmHg.

În cadrul unui studiu clinic cu bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți), cu durata de 6 luni, comparativ cu latanoprost, s-a observat o reducere superioară din punct de vedere statistic a PIO medii de dimineață (variind între -7,6 și -8,2 mmHg pentru bimatoprost față de -6,0 - -7,2 mmHg pentru latanoprost) la toate vizitele din timpul studiului. Hiperemia conjunctivală, creșterea genelor și pruritul ocular au fost semnificativ mai frecvente din punct de vedere statistic în grupul de tratament cu bimatoprost, comparativ cu grupul de tratament cu latanoprost, însă procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse a fost scăzut, fără nici o diferență semnificativă din punct de vedere statistic.

În comparație cu monoterapia cu betablocante, terapia adăugată cu betablocant și cu bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți) a redus presiunea intraoculară medie de dimineață (08:00) cu -6,5 până la -8,1 mmHg.

Există o experiență limitată în ceea ce privește pacienții cu glaucom cu unghi deschis pseudoexfoliativ și pigmentar și cu glaucom cronic cu unghi închis cu iridotomie.

Nu s-au observat efecte relevante din punct de vedere clinic asupra ritmului cardiac și tensiunii arteriale în studiile clinice.

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării bimatoprost 0,3 mg/ml la copii și adolescenți cu vârsta



cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Bimatoprost penetrează corneea și sclera umană foarte bine *in vitro*. În urma administrării oftalmice la adulți, expunerea sistemică la bimatoprost este foarte mică, fără acumulare în timp. Ca urmare a administrării oftalmice o dată pe zi a unei picături de bimatoprost 0,3 mg/ml, în ambii ochi, timp de două săptămâni, concentrațiile sanguine au atins maximul în interval de 10 minute după administrarea dozei și au scăzut sub limita inferioară de detectare (0,025 ng/ml) în decurs de 1,5 ore de la administrarea dozei. Valorile medii ale C<sub>max</sub> și ASC 0-24h au fost similare în zilele 7 și 14, având valori de aproximativ 0,08 ng/ml și, respectiv 0,09 ng·oră/ml, indicând atingerea unei concentrații constante de bimatoprost în decursul primei săptămâni de administrare oftalmică.

### Distribuție

Bimatoprost este distribuit moderat în țesuturile organismului și volumul de distribuție sistemic la om la starea de echilibru a fost de 0,67 l/kg. În sângele uman, bimatoprost se regăsește, în principal, în plasmă.

Bimatoprost se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 88%.

### Metabolizare

Bimatoprost este principala formă circulantă sanguină, odată ce ajunge în circulația sistemică ca urmare a administrării oftalmice. Apoi, bimatoprost este supus oxidării, N-dietilării și glucuronoconjugării, pentru a forma o varietate diversă de metaboliți.

### Eliminare

Bimatoprost este eliminat în principal prin excreție renală, până la 67% din doza administrată intravenos voluntarilor adulți sănătoși a fost excretată în urină, 25% din doză a fost excretată prin materiile fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, determinat în urma administrării intravenoase, a fost de aproximativ 45 de minute; clearance-ul sanguin total fiind de 1,5 l/oră și kg.

### Caracteristici la pacienții vârstnici

În urma administrării de două ori pe zi a bimatoprost 0,3 mg/ml, valoarea medie a ASC<sub>0-24hr</sub> de 0,0634 ng·oră/ml bimatoprost la subiecții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste) a fost semnificativ mai mare față de 0,0218 ng·oră/ml la adulții tineri sănătoși. Cu toate acestea, această concluzie nu este relevantă din punct de vedere clinic, deoarece expunerea sistemică atât pentru vârstnici, cât și pentru subiecții tineri a rămas extrem de mică ca urmare a administrării oftalmice. Nu s-a produs în timp nicio acumulare de bimatoprost în sânge și profilul de siguranță a fost similar la vârstnici și la pacienții tineri.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Maimuțele cărora li s-au administrat oftalmic doze de bimatoprost de <sup>3</sup> 0,3 mg/ml zilnic timp de 1 an au prezentat o accentuare a pigmentării irisului și efecte perioculare reversibile asociate dozei caracterizate printr-un șanț palpebral superior și/sau inferior adâncit și o lărgire a fantei palpebrale. Pigmentarea accentuată a irisului pare să fie determinată de stimularea crescută a producerii de melanină în melanocite și nu de o creștere a numărului de melanocite. Nu s-au observat modificări funcționale sau microscopice asociate efectelor perioculare, iar mecanismul de acțiune pentru modificările perioculare nu este cunoscut.

Bimatoprost nu s-a dovedit a fi mutagen sau carcinogen într-o serie de studii *in vitro* și *in vivo*.

Bimatoprost nu a afectat fertilitatea la șobolani la doze de până 0,6 mg/kg și zi (de cel puțin 103-ori mai mari decât expunerea anticipată la om). În studiile privind dezvoltarea embrionară/fetală, s-au observat avorturi, dar nu și efecte asupra dezvoltării la șoareci și șobolani, la doze care au fost de minim 860-de ori sau, respectiv, de 1700-ori mai mari decât doza la om. Aceste doze au determinat expuneri sistemice de minim 33- sau, respectiv, 97-de ori mai mari decât expunerea anticipată la om. În studiile peri/postnatale efectuate la șobolani, toxicitatea maternă a determinat o reducere a duratei de gestație, deces fetal și greutate scăzută a puilor la doze  $30,3$  mg/kg și zi (expunere de minim 41-de ori mai mare decât expunerea anticipată la om). Funcțiile neurocomportamentale ale puilor nu au fost afectate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Fosfat disodic dodecahidrat  
Acid citric monohidrat  
Clorură de sodiu  
Acid clorhidric, diluat (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

A se arunca cantitatea rămasă după 90 de zile de la prima deschidere a flaconului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După deschiderea flaconului, a se păstra la temperaturi sub 25° C, timp de 90 de zile.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon alb din PEJD (5 ml), conținând 3 ml de soluție, cu un picurător multidoză din PEÎD și un capac cu sigiliu, din PEÎD, cu filet.

Picurătorul are un sistem de valve de silicon, care previne refluxul de lichid contaminat în interiorul flaconului și permite intrarea aerului filtrat.

Mărimi de ambalaj:

Cutii care conțin 1 sau 3 flacoane a câte 3 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SIFI S.p.A.  
Via Ercole Patti 36  
95025 Aci Sant'Antonio (CT)  
Italia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14111/2021/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Septembrie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2023