REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amiriox 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluţie

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Un ml soluţie conţine bimatoprost 0,3 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluţie.

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze
Doza recomandată este de o picătură în ochiul (ochii) afectat(ţi) 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 şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea administrării Amiriox la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 0 şi 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică şi renală:
Bimatoprost nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică moderată până la severă şi, prin urmare, trebuie să fie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. La pacienţii cu antecedente de boală hepatică uşoară sau valori anormale ale concentraţilor serice ale ALT (alanin aminotransferază),

AST (aspartat aminotransferază) şi/sau bilirubină la momentul iniţial, bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluţie (forma farmaceutică multidoză, cu conservanţi) nu a avut efecte adverse asupra funcţiei hepatice de-a lungul a 24 de luni.

Mod de administrare

Doar pentru administrare oftalmică.

Amiriox este o soluție sterilă, care nu conține conservanți.

Absorbţia sistemică se reduce prin utilizarea ocluziei nazolacrimale sau prin închiderea pleoapelor timp de 2 minute. Acest lucru poate duce la o scădere a incidenței reacţiilor adverse sistemice şi la o creştere a activităţii locale.

Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de instilare şi pot fi reaplicate 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 puţin 5 minute. Orice unguent sau gel oftalmic se administrează la final.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Ocular
Înaintea iniţierii tratamentului, pacienţii trebuie informaţi asupra posibilităţii de periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandine (PAP) şi pigmentare accentuată a irisului, deoarece acestea au fost observate în timpul tratamentului cu bimatoprost. Unele din aceste modificări pot avea caracter permanent şi pot conduce la modificări ale câmpului vizual şi diferenţe de aspect între ochi, atunci când este tratat doar un singur ochi (vezi pct. 4.8).

Edemul macular cistoid a fost raportat mai puţin frecvent (≥1/1 000 şi <1/100) în urma tratamentului cu bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluţie (forma farmaceutică multidoză, cu conservanți). Prin urmare, Amiriox trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care prezintă factori de risc cunoscuţi că predispun la edem macular (de exemplu, pacienţi cu afachie, pacienţi cu pseudofachie cu ruptură de capsulă posterioară a cristalinului).

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

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

Cutanat
Există posibilitatea creşterii părului în zonele în care soluţia Amiriox vine în mod repetat în contact cu suprafaţa pielii. Prin urmare, este important ca Amiriox să fie administrat conform instrucţiunilor şi să se evite ca acesta să curgă pe obraz sau pe alte zone ale pielii.

Respirator
Amiriox nu a fost studiat la pacienţii cu funcţie respiratorie compromisă. Chiar dacă există informaţii limitate referitoare la pacienţii cu astm bronşic sau boală pulmonară obstructivă cronică, au fost înregistrate raportări de exacerbare a astmului bronşic, dispneei şi a bolii pulmonare obstructive cronice, precum şi raportări de astm bronşic în timpul experienţei ulterioare punerii pe piaţă. Frecvenţa acestor simptome este necunoscută. Pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică, astm bronşic sau cu funcţie respiratorie compromisă în urma altor afecţiuni trebuie să fie trataţi cu atenţie.

Cardiovascular
Amiriox nu a fost studiat la pacienţii cu bloc cardiac mai sever decât cel de gradul unu sau cu insuficienţă 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, soluţie (forma farmaceutică multidoză, cu conservanți). Amiriox trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii predispuşi la un ritm cardiac lent sau tensiune arterială mică.

Alte informaţii
În studiile efectuate cu bimatoprost 0,3 mg/ml la pacienţii 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. Pacienţii care utilizează Amiriox concomitent cu alţi analogi de prostaglandine trebuie să fie monitorizaţi pentru modificări ale presiunii intraoculare.

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

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

Pacienţii trebuie instruiţi ca în cursul administrării să nu permită vârfului flaconului să intre în contact cu ochiul sau structurile din jurul acestuia, pentru a evita lezarea ochiului şi contaminarea soluţiei.

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

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

La om nu se anticipează interacţiuni, deoarece în urma administrării oftalmice a bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluţie (forma farmaceutică multidoză, cu conservanți), concentraţiile 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 şi 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 interacţiuni.

Utilizarea Amiriox concomitent cu alte medicamente antiglaucomatoase, în afara beta blocantelor topice, nu a fost evaluată ca terapie adăugată în tratamentul glaucomului.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Nu există date adecvate privind utilizarea bimatoprost la femeile gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei 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 cunoaşte dacă bimatoprost este excretat în laptele uman. Studiile efectuate la animale au indicat excreţia bimatoprost în laptele matern. Decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe tratamentul cu Amiriox trebuie luată ţinând cont de beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea
Nu există date cu privire la efectele bimatoprost asupra fertilităţii la om.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

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

4.8 Reacţii adverse

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

Următoarele reacţii adverse au fost semnalate în timpul studiilor clinice sau în timpul experienţei ulterioare punerii pe piaţă cu bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice unidoză (fără conservanți). Majoritatea au fost oculare, uşoare şi niciuna nu a fost gravă:

Reacţiile adverse sunt prezentate în Tabelul 1 clasificate în funcţie de aparate, sisteme şi organe şi frecvenţă: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100); rare (≥1/10 000 şi <1/1 000); foarte rare (<1/10 000) şi cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 1

Aparate, sisteme şi organe	Frecvenţă	Reacţie adversă
Tulburări ale sistemului nervos	mai puţin frecvente	cefalee
	cu frecvenţă necunoscută	amețeli
Tulburări oculare	foarte frecvente	hiperemie conjunctivală, periorbitopatie asociată analogilor de prostaglandine
	frecvente	keratită punctată, iritaţie oculară, senzaţie de corp străin, xeroftalmie, durere oculară, prurit ocular, creştere a genelor, eritem la nivelul pleoapei
	mai puţin frecvente	astenopie, edem conjunctival, fotofobie, lăcrimare accentuată, hiperpigmentare a irisului, vedere înceţoşată, prurit la nivelul pleoapei, edem la nivelul pleoapei
	cu frecvenţă necunoscută	secreții oculare, disconfort ocular
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	cu frecvenţă necunoscută	astm bronşic, exacerbare a astmului bronşic, exacerbare a bolii pulmonare obstructive cronice şi dispneei.
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	frecvente	hiperpigmentare cutanată (perioculară)
	mai puţin frecvente	creştere anormală a părului
	cu frecvenţă necunoscută	modificare a culorii pielii (periocular)
Tulburări ale sistemului imunitar	cu frecvenţă necunoscută	reacţie de hipersensibilitate, inclusiv semne şi simptome de alergie oculară şi dermatită alergică
Tulburări vasculare	cu frecvenţă 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 şanţului palpebral, ptoză, enoftalmie, retracţie palpebrală, involuţie a dermatocalaziei şi expunere a sclerei în partea inferioară a ochiului. De obicei, modificările sunt uşoare, pot apărea cel mai devreme la o lună după iniţierea tratamentului cu Amiriox şi pot cauza afectarea câmpului vizual, chiar şi în absenţa recunoaşterii acestora de către pacient. PAP este, de asemenea, asociată cu hiperpigmentare sau modificare a culorii pielii în zona perioculară şi cu hipertricoză. S-a observat că toate modificările sunt parţial 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 conţinutul crescut de melanină din melanocite, decât de creşterea 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, pigmentaţia brună din jurul pupilei se extinde concentric spre periferia irisului şi întregul iris sau o parte a acestuia poate deveni brun mai închis. Nici nevii şi nici pistruii irisului nu par să fie afectaţi de tratament. După 12 luni, incidenţa hiperpigmentării irisului în cazul administrării de bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluţie a fost de 0,5%. După 12 luni, incidenţa în cazul administrării de bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluţie a fost de 1,5% (vezi pct. 4.8 Tabelul 2) şi nu a crescut după 3 ani de tratament.

În cadrul studiilor clinice, peste 1800 de pacienţi au fost trataţi 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 şi ca terapie adăugată, reacţiile adverse raportate cel mai frecvent au fost:

- creştere a genelor cu o frecvenţă de până la 45% dintre pacienţi în primul an, incidenţa noilor raportări scăzând la 7% după 2 ani şi la 2% după 3 ani
- hiperemie conjunctivală (în general minimă până la uşoară şi considerată a fi de natură non-inflamatoare) cu o frecvenţă de până la 44% dintre pacienţi în primul an, incidenţa noilor raportări scăzând la 13% după 2 ani şi la 12% după 3 ani
- prurit ocular cu o frecvenţă de până la 14% dintre pacienţi în primul an, incidenţa noilor raportări scăzând la 3% după 2 ani şi la 0% după 3 ani.

Mai puţin de 9% dintre pacienţi au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers în primul an, incidenţa întreruperilor la alţi pacienţi situându-se la 3% atât după 2, cât şi după 3 ani.

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

Tabelul 2

Aparate, sisteme şi organe	Frecvenţă	Reacţie adversă
Tulburări ale sistemului nervos	frecvente	cefalee
Tulburări oculare	foarte frecvente	prurit ocular, creştere a genelor
	frecvente	astenopie, edem conjunctival, fotofobie, lăcrimare, pigmentare crescută a irisului; vedere înceţoşată
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	frecvente	prurit la nivelul pleoapei

În plus faţă de reacţiile adverse observate la bimatoprost 0,3 mg/ml unidoză (fără conservanți), în Tabelul 3 sunt prezentate reacţii adverse suplimentare care au fost observate în cazul utilizării bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză, cu conservanți). Majoritatea reacţiilor adverse au fost la nivel ocular, uşoare până la moderate şi niciuna nu a fost gravă.

Tabelul 3

Aparate, sisteme şi organe	Frecvenţă	Reacţie adversă
Tulburări ale sistemului nervos	mai puţin frecvente	ameţeli
Tulburări oculare	frecvente	eroziune a corneei, senzație de arsură oculare, conjunctivită alergică, blefarită, scădere a acuităţii vizuale, scurgeri oculare, tulburări de vedere, închidere la culoare a genelor
	mai puţin frecvente	hemoragie retiniană, uveită, edem macular cistoid, irită, blefarospasm, retracţie a genelor
	cu frecvenţă necunoscută	modificări periorbitale și la nivelul pleoapelor, incluzând adâncirea șanțului palapebral
Tulburări vasculare	frecvente	hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	mai puţin frecvente	greaţă
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	cu frecvenţă necunoscută	eritem periorbital
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	mai puţin frecvente	astenie
Investigaţii diagnostice	frecvente	valori anormale ale testelor funcţiei hepatice

Reacţii adverse raportate la picăturile oftalmice care conţin fosfat:
La unii pacienţi cu cornee deteriorată semnificativ au fost raportate foarte rar cazuri de calcifiere a corneei, în asociere cu utilizarea picăturilor oftalmice care conţin fosfat.

Raportarea reacţiilor 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic şi de susţinere. Dacă bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice soluţie este ingerat accidental, următoarele informaţii pot fi utile: în studiile cu durata de două săptămâni efectuate la şobolan şi şoarece, cu administrare orală în doze de până la 100 mg/kg şi zi nu s-a produs niciun fel de toxicitate. Această doză exprimată ca mg/m^2 este de cel puţin 70 de ori mai mare decât doza ingerată accidental dintr-un flacon de bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluţie, pentru un copil cu greutatea de 10 kg.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune
Mecanismul de acţiune prin care bimatoprost reduce presiunea intraoculară la om constă în creşterea filtrării umorii apoase prin reţeaua trabeculară şi creşterea filtrării uveosclerale. Reducerea presiunii intraoculare începe la aproximativ 4 ore de la prima administrare şi efectul maxim este atins în aproximativ 8 - 12 ore. Durata efectului este menţinută timp de cel puţin 24 de ore.

Bimatoprost este un agent hipotensiv ocular puternic. Este o prostamidă sintetică, înrudită structural cu prostaglandina $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$), care nu acţionează prin intermediului niciunui receptor cunoscut al prostaglandinei. Bimatoprost imită selectiv efectele substanţelor biosintetizate nou descoperite, numite prostamide. Cu toate acestea, receptorul prostamidei nu a fost încă identificat structural.

Eficacitate şi siguranţă clinică
Un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni (dublu-orb, randomizat, efectuat cu grupuri paralele) a comparat eficacitatea şi siguranţa 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 priveşte cea mai marcată modificare a presiunii intraoculare, faţă de momentul iniţial, la pacienţii 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), în ceea ce privește presiunea intraoculară medie, la fiecare vizită din săptămânile 2, 6 şi 12.

La adulţi, în timpul tratamentului de 12 luni în monoterapie cu bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză, cu conservanți), comparativ cu timolol, variaţia medie a valorii presiunii intraoculare măsurată dimineaţa (08:00), faţă de momentul iniţial, s-a situat între -7,9 şi -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 zilei şi nu au depăşit 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 măsurate dimineaţa (variind între -7,6 şi -8,2 mmHg pentru bimatoprost, faţă de –6,0 - –7,2 mmHg pentru latanoprost) la toate vizitele din timpul studiului. Hiperemia conjunctivală, creşterea genelor şi 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 pacienţi care au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse a fost scăzut, fără nici o diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic.

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

Există o experienţă limitată în ceea ce priveşte pacienţii cu glaucom cu unghi deschis pseudoexfoliativ şi pigmentar şi cu glaucom cronic cu unghi închis cu iridotomie.

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

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea administrării bimatoprost 0,3 mg/ml la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 0 şi 18 ani nu au fost încă stabilite.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
Bimatoprost penetrează corneea şi sclera umană foarte bine *in vitro*. În urma administrării oftalmice la adulţi, 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, concentraţiile sanguine au atins maximul în interval de 10 minute după administrarea dozei şi 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_{max} şi $ASC_{0-24\ ore}$ au fost similare în zilele 7 şi 14, având valori de aproximativ 0,08 ng/ml şi, respectiv 0,09 ng x oră/ml, indicând atingerea unei concentraţii constante de bimatoprost în decursul primei săptămâni de administrare oftalmică .

Distribuţie
Bimatoprost este distribuit moderat în ţesuturile organismului şi volumul de distribuţie sistemic la om la starea de echilibru a fost de 0,67 l/kg. În sângele uman, bimatoprost se regăseşte, în principal, în plasmă. Bimatoprost se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de aproximativ 88%.

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

Eliminare
Bimatoprost este eliminat în principal prin excreţie renală, până la 67% din doza administrată intravenos voluntarilor adulţi sănătoşi a fost excretată în urină, 25% din doză a fost excretată prin materiile fecale. Timpul de înjumătăţire 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 şi kg.

Caracteristici la pacienţii vârstnici
În urma administrării de două ori pe zi a bimatoprost 0,3 mg/ml, la subiecţii vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste) valoarea medie a $ASC_{0-24\ ore}$ a bimatoprost de 0,0634 ng x oră/ml a fost semnificativ mai mare faţă de 0,0218 ng x oră/ml la adulţii tineri sănătoşi. Cu toate acestea, această constatare nu este relevantă din punct de vedere clinic, deoarece expunerea sistemică atât pentru vârstnici, cât şi pentru subiecţii tineri a rămas extrem de mică în cazul administrării oftalmice. Nu s-a produs în timp nicio acumulare de bimatoprost în sânge şi profilul de siguranţă a fost similar la vârstnici şi la pacienţii tineri.

5.3 Date preclinice de siguranţă

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

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

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

Bimatoprost nu a afectat fertilitatea la şobolani la doze de până 0,6 mg/kg şi zi (de cel puţin 103-ori mai mari decât expunerea anticipată la om). În studiile privind dezvoltarea embrionară/fetală, s-au observat avorturi, dar nu şi efecte asupra dezvoltării la şoareci şi şobolani, 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 şobolani, toxicitatea maternă a determinat o reducere a duratei de gestaţie, deces fetal şi greutate scăzută a puilor la doze de 0,3 mg/kg şi zi (expunere de minim 41 de ori mai mare decât expunerea anticipată la om). Funcţiile neurocomportamentale ale puilor nu au fost afectate.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

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

6.2 Incompatibilităţi

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 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

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

6.5 Natura şi conţinutul 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 conţin 1 sau 3 flacoane a câte 3 ml.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe 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

16978/2026/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare: Septembrie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026