

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 0,3 mg di bimatoprost e 5 mg di timololo (come 6,8 mg di timololo maleato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml di soluzione contiene 0,05 mg di benzalconio cloruro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione da incolore a leggermente gialla

Il pH della soluzione va da 6,5 a 7,8; la osmolalità va da 260 a 320 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o con ipertensione oculare, che non rispondono adeguatamente ai beta-bloccanti o agli analoghi delle prostaglandine per uso topico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dosaggio raccomandato negli adulti (compresi gli anziani)

La dose raccomandata è una goccia di BISANTIM nell'occhio o negli occhi affetti, una volta al giorno somministrata al mattino o alla sera. Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora.

I dati di letteratura disponibili su bimatoprost/timololo suggeriscono che la somministrazione serale possa essere più efficace rispetto alla somministrazione mattutina nella riduzione della PIO. Tuttavia, è necessario prendere in considerazione la compliance del paziente nel decidere per la somministrazione mattutina o serale (vedere paragrafo 5.1).

Se viene dimenticata una dose, il trattamento deve essere continuato con la dose successiva, secondo lo schema. La dose non deve superare quella di una goccia al giorno nell'occhio o negli occhi affetti.

Compromissione renale ed epatica

Bimatoprost/timololo non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica o renale, per cui è necessario procedere con cautela nel trattamento di pazienti affetti da tali patologie.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di bimatoprost/timololo nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Qualora fosse necessario l'impiego di più di un medicinale oftalmico per uso topico, instillare ciascun medicinale con un intervallo di almeno 5 minuti l'uno dall'altro.

Quando si utilizza un'occlusione nasolacrimale o se si chiudono le palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico è . Ciò potrebbe comportare una riduzione degli effetti indesiderati sistemici e un aumento dell'attività locale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al (ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Patologie delle vie aeree di tipo reattivo, comprese l'asma bronchiale in atto o peggiorata e la broncopneumopatia cronica ostruttiva severa.
- Bradicardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato da pace-maker. Scompenso cardiaco manifesto, shock cardiogeno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, i principi attivi (bimatoprost/timololo) presenti in BISANTIM possono essere assorbite a livello sistemico. Non è stato osservato alcun incremento dell'assorbimento sistemico dei singoli principi attivi. A causa della componente beta-adrenergica, il timololo, potrebbe verificarsi lo stesso tipo di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e altre reazioni avverse di quelle che si verificano con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione di medicinali oftalmici per uso topico è inferiore rispetto a quella di reazioni conseguenti alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache

I pazienti con patologie cardiovascolari (per es. coronaropatie, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e in terapia ipotensiva con beta-bloccanti devono essere valutati criticamente e deve essere considerata la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati per segni di peggioramento delle patologie ed eventi avversi.

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

Patologie vascolari

I pazienti con disturbi/disordini circolatori periferici severi (cioè forme avanzate del fenomeno di Raynaud o della sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie

In seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state segnalate reazioni respiratorie, incluso il decesso per broncospasmo in pazienti asmatici.

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

Patologie endocrine

I medicinali che inducono un blocco beta-adrenergico devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o nei pazienti con diabete instabile, dal momento che i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti possono inoltre mascherare i segni di ipertiroidismo.

Patologie corneali

I β -bloccanti oftalmici potrebbero indurre secchezza degli occhi. 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 già in trattamento con un beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso di due agenti topici beta-bloccanti adrenergici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattiche

Durante il trattamento con i beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi positiva di atopia o di reazioni anafilattiche severe causate da allergeni di varia natura, possono essere più responsivi allo stimolo ripetuto con tali allergeni e non rispondere alla dose di adrenalina impiegata abitualmente per il trattamento delle reazioni anafilattiche.

Distacco della coroide

Il distacco della coroide è stato riportato con la somministrazione di terapie inibenti la produzione dell'acqueo (es. timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

Anestesia

Le preparazioni oftalmiche a base di β -bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei β -agonisti, per esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato se il paziente sta assumendo timololo.

Alterazioni epatiche

Nei pazienti con anamnesi positiva di epatopatia lieve o con livelli iniziali anomali di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e/o bilirubina, il bimatoprost non ha causato reazioni avverse relative alla funzione epatica per oltre 24 mesi. Non si conoscono reazioni avverse causate dal timololo per via oftalmica sulla funzione epatica.

Alterazioni oculari

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati della possibilità di allungamento delle ciglia, scurimento delle palpebre o della pelle perioculare e aumento della pigmentazione marrone dell'iride poiché tali reazioni sono state rilevate durante il trattamento con bimatoprost e con bimatoprost/timololo. L'aumento della pigmentazione iridea potrebbe essere permanente e potrebbe causare differenze di aspetto tra i due occhi quando è solo un occhio ad essere sottoposto a trattamento. Dopo la sospensione di BISANTIM la pigmentazione dell'iride può essere permanente. Dopo 12 mesi di trattamento con bimatoprost/timololo, l'incidenza della pigmentazione dell'iride è risultata pari allo 0,2%. Dopo 12 mesi di trattamento con un collirio contenente il solo bimatoprost, l'incidenza è stata dell'1,5% e non è aumentata dopo 3 anni di trattamento. Il cambiamento della pigmentazione dipende dall'aumento del contenuto di melanina nei melanociti piuttosto che dall'aumento del numero di melanociti. Gli effetti a lungo termine della maggiore pigmentazione iridea non sono noti. Le variazioni di colore dell'iride rilevate con la somministrazione oftalmica di bimatoprost potrebbero non essere osservabili per diversi mesi o anni. Né i nevi né le macchie iridee sembrano esser interessate dal trattamento. Per alcuni pazienti è stata riportata la reversibilità della pigmentazione dei tessuti periorbitali. Casi di edema maculare, compreso edema maculare cistoide, sono stati riportati con bimatoprost/timololo. BISANTIM deve quindi essere impiegato con cautela nei pazienti afachici, nei pazienti pseudoafachici con rottura della capsula posteriore del cristallino o nei pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare (ad esempio, intervento chirurgico intraoculare, occlusioni venose retiniche, malattia infiammatoria oculare e retinopatia diabetica). BISANTIM deve essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da infiammazione intraoculare attiva (ad esempio uveite) poiché l'infiammazione potrebbe essere esacerbata.

Cute

Esiste la possibilità che si verifichi crescita di peli nelle aree cutanee che vengono ripetutamente in contatto con BISANTIM. Pertanto è importante applicare BISANTIM secondo le istruzioni ed evitare che coli sulla guancia o su altre aree cutanee.

Eccipienti

Il conservante presente in BISANTIM, il benzalconio cloruro, può irritare gli occhi oculari. Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'applicazione e si devono attendere almeno 15 minuti prima della successiva applicazione. È noto che il benzalconio cloruro opacizza le lenti a contatto morbide, per cui il contatto con le lenti morbide deve essere evitato.

È stato riportato che il benzalconio cloruro causa cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica. È quindi necessario un controllo clinico nei pazienti affetti da secchezza oculare o con cornea compromessa che facciano uso frequente o prolungato di BISANTIM.

Altre patologie

Bimatoprost/timololo non è stato studiato in pazienti affetti da malattie infiammatorie oculari, glaucoma neovascolare, infiammatorio, ad angolo chiuso, glaucoma congenito o ad angolo stretto.

In studi riguardanti la somministrazione di bimatoprost 0,3 mg/l in pazienti affetti da glaucoma o ipertensione oculare, è stato dimostrato che una più frequente esposizione dell'occhio a più di 1 dose giornaliera di bimatoprost potrebbe abbassare l'effetto di riduzione della PIO. I pazienti che utilizzano BISANTIM con altri analoghi delle prostaglandine devono essere sottoposti a monitoraggio delle variazioni della pressione intraoculare.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi specifici d'interazione specificamente con l'associazione fissa di

bimatoprost/timololo. Esiste la possibilità di ottenere effetti additivi, quali ipotensione e/o bradicardia marcata quando la soluzione di beta-bloccanti oftalmici è somministrata in modo concomitante a preparati orali di calcio-antagonisti, guanetidina, agenti bloccanti beta-adrenergici, parasimpaticomimetici, antiaritmici (incluso amiodarone) e glicosidi digitali. È stato osservato un potenziamento del beta-blocco sistemico (ad esempio, riduzione della frequenza cardiaca, depressione) durante il trattamento combinato con inibitori di CYP2D6 (es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo. Occasionalmente è stata riportata midriasi risultante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso dell'associazione fissa di bimatoprost/timololo in donne in gravidanza.

BISANTIM non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Bimatoprost

Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte al medicinale. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva a dosi elevate tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

Timololo

Gli studi epidemiologici non hanno rivelato effetti di malformazione, ma hanno mostrato un rischio di rallentamento della crescita intrauterina durante la somministrazione di beta-bloccanti per via orale. Inoltre, nel neonato, sono stati osservati segni e sintomi di beta-blocco (es. bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti venivano somministrati alla madre fino al parto. Se si somministra BISANTIM fino al parto, il neonato deve essere monitorato accuratamente durante i primi giorni di vita. Gli studi condotti sugli animali trattati con timololo hanno mostrato tossicità riproduttiva a dosi significativamente più elevate rispetto a quelle impiegate nella pratica clinica (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Timololo

I beta-bloccanti vengono escreti nel latte umano. Tuttavia, a dosi terapeutiche di timololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti a produrre sintomi clinici dell'azione beta-bloccante nel neonato. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2

Bimatoprost

Non è noto se il bimatoprost sia escreto nel latte materno, ma viene escreto nel latte dei ratti. BISANTIM non deve quindi essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non esistono dati relativi agli effetti di bimatoprost/timololo sulla fertilità nell'uomo.

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

BISANTIM non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Come per altri trattamenti per uso oftalmico, nel caso si verifica un transitorio offuscamento della vista al momento dell'applicazione delle gocce, il paziente, deve aspettare che la visione torni nitida, prima di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Medicinale BISANTIM

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici che utilizzavano bimatoprost/timololo sono state limitate a quelle riportate in precedenza per le singole sostanze attive bimatoprost e timololo. Nessuna nuova reazione avversa specifica per bimatoprost/timololo è stata osservata durante gli studi clinici.

La maggior parte delle reazioni avverse riportate negli studi clinici che utilizzavano bimatoprost/timololo ha riguardato gli occhi, le reazioni avverse sono state lievi e nessuna è stata grave. In base ai dati clinici a 12 mesi, la reazione avversa più comunemente riportata è stata l'iperemia congiuntivale (prevalentemente da in traccia a lieve e ritenuta di natura non infiammatoria) nel 26% circa dei pazienti e ha portato alla sospensione del trattamento nell'1,5% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 1 riporta le reazioni avverse che sono state segnalate durante gli studi clinici con tutte le formulazioni di bimatoprost/timololo (all'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità) o nel periodo post-marketing. La frequenza delle possibili reazioni avverse elencate qui di seguito è definita mediante la seguente convenzione:

TABELLA 1

Molto comune	≥1/10
Comune	≥1/100, <1/10
Non comune	≥1/1.000, <1/100
Raro	≥1/10.000, <1/1.000
Molto raro	<1/10.000
Non nota	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	reazioni di ipersensibilità, inclusi segni o sintomi di dermatite allergica, angioedema, allergia oculare

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione
Disturbi psichiatrici	Non nota	Insomnia ² , incubo
Patologie del sistema nervoso	Comune	cefalea
	Non nota	disgeusia ² , capogiro

(*) Reazione avversa osservata con timololo

1 reazioni avverse osservate solo con la formulazione monodose di bimatoprost/timololo
2 reazioni avverse osservate solo con la formulazione multidose di bimatoprost/timololo
Come altri medicinali oftalmici per uso topico, BISANTIM (bimatoprost/timololo) viene assorbito nella circolazione sistemica. L'assorbimento del timololo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione di medicinali oftalmici per uso topico è inferiore rispetto a quella di reazioni conseguenti alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.
Altre reazioni avverse che sono state osservate con una delle sostanze attive (bimatoprost o timololo) e potrebbero quindi verificarsi anche con bimatoprost/timololo sono elencate qui di seguito nella Tabella 2:

TABELLA 2

Classificazione	Reazione
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>	reazioni allergiche sistemiche inclusa anafilassi ¹
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	ipoglicemia ¹
<u>Disturbi psichiatrici</u>	depressione ¹ , perdita di memoria ¹ , allucinazione ¹
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	sincope ¹ , accidente cerebrovascolare ¹ , aumento dei segni e dei sintomi della miastenia grave ¹ , parestesia ¹ , ischemia cerebrale ¹
<u>Patologie dell'occhio</u>	ridotta sensibilità corneale ¹ , diplopia ¹ , ptosi ¹ , distacco della corioide in seguito a chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4) ¹ , cheratite ¹ , blefarospasmo ¹ , emorragia retinica ² , uveite ²
<u>Patologie cardiache</u>	blocco atrioventricolare ¹ , arresto cardiaco ¹ , aritmia ¹ , insufficienza cardiaca ¹ , insufficienza cardiaca congestizia ¹ , dolore toracico ¹ , palpitazioni ¹ , edema ¹
<u>Patologie vascolari</u>	ipotensione ¹ , fenomeno di Raynaud ¹ , sensazione freddo alle estremità ¹
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>	esacerbazione dell'asma ² , esacerbazione della BPCO ² , tosse ¹
<u>Patologie gastrointestinali</u>	nausea ^{1,2} , diarrea ¹ , dispepsia ¹ , bocca secca ¹ , dolore addominale ¹ , vomito ¹
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	eruzione psoriasiforme ¹ o esacerbazione della psoriasi ¹ , eruzione cutanea ¹
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	mialgia ¹
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>	disfunzione sessuale ¹ , riduzione della libido ¹
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	astenia ^{1,2}
<u>Esami diagnostici</u>	Anomalie degli esami di funzionalità epatica ²

1 reazioni avverse osservate con timololo

2 reazioni avverse osservate con bimatoprost

Reazioni avverse segnalate con colliri contenenti fosfato

Molto raramente, in pazienti con grave compromissione della cornea sono stati riportati casi di calcificazione corneale associata all'utilizzo di colliri contenenti fosfato.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

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

Bimatoprost

Nel caso in cui bimatoprost/timololo venga ingerito accidentalmente, potrebbe essere utile sapere che: in studi effettuati su ratti e topi della durata di due settimane, si è riscontrato che la somministrazione orale di dosi di bimatoprost fino a 100 mg/kg al giorno non ha determinato alcuna tossicità. Tale dose espressa in mg/m² è almeno 70 volte superiore alla dose contenuta in un flacone di bimatoprost/timololo accidentalmente somministrata a un bambino di 10 kg.

Timololo

I sintomi da sovradosaggio del timololo per via sistemica includono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, cefalea, capogiro, respiro corto e arresto cardiaco. Uno studio condotto su alcuni pazienti con insufficienza renale ha dimostrato che il timololo non viene dializzato rapidamente. In caso di sovradosaggio, è necessario un trattamento sintomatico e di sostegno.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici - sostanze beta-bloccanti - codice ATC: S01ED51

Meccanismo d'azione

BISANTIM è costituito da due principi attivi: bimatoprost e timololo. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare (PIO) elevata grazie a dei meccanismi d'azione complementari e l'effetto combinato determina una riduzione della PIO più marcata rispetto a quella ottenuta somministrando i principi attivi singolarmente. BISANTIM agisce rapidamente. Il bimatoprost è un principio attivo ipotensivo oculare potente. È una prostamide sintetica, strutturalmente correlata alla prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), ma che non agisce attraverso alcun recettore prostaglandinico conosciuto. Il bimatoprost imita selettivamente gli effetti di sostanze biosintetiche recentemente scoperte, chiamate prostamidi. Il recettore prostamidico, comunque, non è stato ancora strutturalmente identificato. Il meccanismo d'azione con il quale il bimatoprost riduce la pressione intraoculare nell'uomo è l'aumento del deflusso dell'umore acqueo sia trabecolare che uveo-sclerale. Il timololo blocca in modo non selettivo i recettori adrenergici beta1 e beta2, privo di una significativa attività simpaticomimetica intrinseca, di attività depressiva diretta sul miocardio, o di attività anestetica locale (stabilizzante di membrana). Il timololo abbassa la PIO riducendo la produzione dell'umore acqueo. L'esatto meccanismo d'azione non è stato stabilito chiaramente, ma è probabile che venga inibita l'eccessiva sintesi di AMP ciclico indotta da stimolazione beta-adrenergica endogena.

Effetti clinici

La riduzione della PIO prodotta da BISANTIM non è inferiore a quella ottenuta con la terapia in associazione non fissa del bimatoprost (una volta al giorno) e del timololo (due volte al giorno).

I dati di letteratura disponibili su bimatoprost/timololo suggeriscono che la somministrazione serale possa essere più efficace rispetto alla somministrazione mattutina nella riduzione della PIO. Tuttavia, è necessario prendere in considerazione la compliance del paziente nel decidere per la somministrazione mattutina o serale.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Medicinale BISANTIM

La determinazione delle concentrazioni plasmatiche di bimatoprost e timololo è stata effettuata in uno studio in crossover su soggetti sani che ha messo a confronto le monoterapie e bimatoprost/timololo. L'assorbimento sistemico di ciascuna componente è risultato minimo e non influenzato dalla somministrazione congiunta in una singola formulazione. In due studi della durata di 12 mesi, nei quali è stato valutato l'assorbimento sistemico, non si è osservato alcun accumulo dell'uno o dell'altro componente.

Bimatoprost

In vitro il bimatoprost penetra bene nella cornea e nella sclera umana. Dopo somministrazione oculare, l'esposizione sistemica al bimatoprost è molto bassa, senza fenomeni di accumulo nel tempo. Dopo somministrazione giornaliera di una goccia di bimatoprost allo 0,03% in entrambi gli occhi, per un periodo di due settimane, la concentrazione ematica raggiungeva il picco entro 10 minuti dopo l'instillazione e scendeva al di sotto del limite più basso di rilevazione (0,025 ng/ml) entro 1,5 ore dopo la somministrazione. I valori medi di C_{max} e AUC₀₋₂₄ sono risultati simili al 7° e al 14° giorno, ed erano rispettivamente di circa 0,08 ng/ml e di 0,09 ng•h/ml indicando che si era raggiunta una concentrazione costante di farmaco durante la prima settimana di somministrazione oftalmica. Il bimatoprost viene distribuito moderatamente nei tessuti corporei e il volume sistemico di distribuzione nell'uomo allo steady-state era 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%.

Dopo la somministrazione oftalmica, il bimatoprost risulta il maggiore componente circolante nel sangue, una volta raggiunta la circolazione sistemica. Il bimatoprost, subisce ossidazione, N-deetilazione, glucuronidazione, con formazione di diversi metaboliti. Il bimatoprost viene eliminato principalmente tramite escrezione renale. Fino al 67% di una dose endovenosa somministrata in volontari sani è stata escreta per via urinaria, e il 25% della dose 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 in pazienti anziani

Dopo due somministrazioni giornaliere, il valore medio di AUC₀₋₂₄ ore pari a 0,0634 ng•h/ml di bimatoprost nei pazienti anziani (soggetti di 65 anni o oltre) è risultato significativamente più alto rispetto al valore di 0,0218 ng•h/ml riscontrato in soggetti 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 è rimasta, molto bassa dopo somministrazione oculare. Non è stato riscontrato accumulo di bimatoprost nel sangue con il passare del tempo, mentre il profilo di sicurezza è risultato simile sia nei

pazienti anziani che in quelli giovani.

Timololo

Dopo somministrazione oculare di un collirio allo 0,5% in soggetti da sottoporre a intervento chirurgico di cataratta, il picco di concentrazione di timololo nell'umore acqueo è stato pari a 898 ng/ml dopo 1 ora dalla somministrazione. Parte della dose viene assorbita per via sistemica e quindi metabolizzata principalmente nel fegato. L'emivita plasmatica del timololo è di circa 4-6 ore. Il timololo viene in parte metabolizzato dal fegato ed escreto, come tale e sotto forma di metaboliti, dal rene. Il timololo non si lega in modo rilevante alle proteine plasmatiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Medicinale BISANTIM

Studi di tossicità in seguito a somministrazioni ripetute di bimatoprost/timololo non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo. Il profilo di sicurezza oculare e sistemico dei singoli componenti è stato definito con chiarezza.

Bimatoprost

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, potenziale cancerogeno. Studi condotti sui roditori hanno causato aborto specie-specifico a livelli di esposizione da 33 a 97 volte quelli raggiunti nell'uomo dopo somministrazione oculare. Nelle scimmie la somministrazione oculare giornaliera di bimatoprost a concentrazioni $\geq 0,03\%$ 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 e da allargamento della fessura palpebrale. L'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.

Timololo

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Sodio cloruro
Fosfato di sodio bibasico eptaidrato
Acido citrico monoidrato
Acido cloridrico, concentrato, o sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura: usare entro 4 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di colore bianco in LDPE con tappo a vite in HDPE di colore blu scuro e un contagocce bianco in LDPE. Ogni flacone ha un volume di riempimento di 3 ml. Sono disponibili le seguenti confezioni: scatola contenente 1 o 3 flaconi da 3 ml. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl

Via Turati 40
20121 Milano

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

045145012 - 0,3 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione - 1 flacone LPDE da 3 ml con contagocce
045145024 - 0,3 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione - 3 flaconi LPDE da 3 ml con contagocce

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2018/Febraio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2022