

**Relazione di Valutazione**

**BITOPRIX**

(Bimatoprost)

**Genetic**

**Numero di AIC: 044572**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Bitoprix. Esso spiega come Bitoprix è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Bitoprix.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Bitoprix i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Bitoprix** **E A COSA SERVE?**

Bitoprix è un medicinale contenente il principio attivo bimatoprost ed è disponibile in collirio, soluzione contenente il principio attivo alla concentrazione di 0,1 mg/ml e 0,3 mg/ml.

Bitoprix è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Lumigan, già autorizzato in Italia con procedura centralizzata. L’*European* *Public Assessment Report* (EPAR) di Lumigan può essere consultato sul sito dell’Agenzia Europea dei medicinali (*European Medicinal Agency* – EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid>).

Bitoprix è utilizzato per ridurre la pressione oculare elevata. Questo medicinale può essere utilizzato da solo oppure insieme ad altri colliri chiamati beta-bloccanti, che servono ugualmente a ridurre la pressione nell’occhio.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Bitoprix?**

Bitoprix può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose consigliata è di una goccia nell’occhio(i) affetto(i), una volta al giorno, da somministrare alla sera. Il medico stabilirà se dovrà essere usata la concentrazione da 0,1 mg/ml o 0,3 mg/ml.

**3) COME FUNZIONA Bitoprix?**

Bitoprix, il cui codice ATC è S01EE03, contiene il principio attivo bimatoprost che appartiene ad una categoria di farmaci chiamati prostamidi.

L’occhio contiene un liquido limpido, a base acquosa, che ne nutre il suo interno. Tale liquido viene eliminato costantemente dall’occhio e nuovo liquido viene prodotto per sostituire quello eliminato. Se il liquido non viene eliminato abbastanza velocemente, la pressione all’interno dell’occhio subisce un innalzamento. Questo medicinale serve ad aumentare la quantità di liquido che viene eliminato, riducendo così la pressione all’interno dell’occhio. La pressione oculare elevata, se non viene ridotta, può provocare una malattia denominata glaucoma e può alla fine causare danni alla vista.

**4) COME È STATO STUDIATO Bitoprix?**

Poiché Bitoprix è un medicinale generico ed è somministrato come collirio (soluzione oftalmica), non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Bitoprix?**

Bitoprix è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Bitoprix E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 14-16 giugno 2017 ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Lumigan, i benefici di Bitoprix siano superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Bitoprix?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Bitoprix.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Bitoprix**

Il 13 gennaio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Bitoprix.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Bitoprix si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 02.10.2017

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Genetic l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Bitoprix il 13 gennaio 2017.

Bitoprix può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Bitoprix è un medicinale generico contenente il principio attivo bimatoprost presente nel medicinale di riferimento Lumigan, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Bitoprix, il cui codice ATC è S01EE03, contiene il principio attivo bimatoprost che appartiene ad una categoria di farmaci chiamati prostamidi ed è un potente agente ipotensivo oculare. Esso è una prostamide sintetica, strutturalmente correlata alla prostaglandina F2α (PGF2α), ma che non agisce attraverso nessuno dei recettori prostaglandinici conosciuti.

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.

Bitoprix è utilizzato per la 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).

Poiché Bitoprix contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Lumigan è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Bitoprix è somministrato come collirio (soluzione oftalmica), è stata concessa l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Bitoprix contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO BIMATOPROST**

Nome chimico: 17-fenil-tri-norprostaglandin-F2α-etilammide

Struttura:

# Bimatoprost.svg

# Formula molecolare: C25H37NO4

Peso molecolare: 415.566 g/mol

# CAS: [155206-00-1]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: molto solubile in alcol etilico ed alcool metilico, scarsamente solubile in acqua

Il principio attivo bimatoprost non è presente in Farmacopea Europea. Il produttore di principio attivo ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e degli intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il principio attivo è confezionato in flaconcini di vetro di tipo I.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 4 anni con conservazione a 20°C+5°C.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Bitoprix è disponibile come collirio, soluzione contenente il principio attivo alla concentrazione di 0,1 mg/ml o 0,3 mg/ml; il collirio (concentrazione 0,1 mg/ml e 0,3 mg/ml) è confezionato in un flacone multidose con conservante e (concentrazione 0,1mg/ml e 0,3 mg/ml) in contenitori monodose senza conservante.

Gli eccipienti del medicinale in contenitore monodose sono i seguenti: sodio cloruro, sodio fosfato bibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, acido cloridrico o sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Gli eccipienti del medicinale in flacone multidose sono i seguenti: benzalconio cloruro, sodio cloruro, sodio fosfato bibasico eptaidrato, acido citrico monoidrato, acido cloridrico o sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del sodio fosfato bibasico eptaidrato che è conforme alla monografia della Farmacopea degli Stati Uniti (USP).

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati comparativi relativi alle caratteristiche fisico-chimiche e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito nei diversi dosaggi: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Bitoprix è confezionato in contenitori monodose e in flacone multidose di polietilene a bassa densità. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 2 anni (contenitore monodose per i dosaggi 0.1 mg/ml e 0.3 mg/ml e multidose per il dosaggio 0,3 mg/ml) e 3 anni (contenitore multidose per il dosaggio 0,1 mg/ml); dopo la prima apertura del flacone multidose, il medicinale deve essere utilizzato entro 28 giorni. Dopo l’apertura della bustina, i contenitori monodose devono essere utilizzati entro 7 giorni.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Bitoprix è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Bitoprix dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Bitoprix contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Lumigan è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Bitoprix è utilizzato per la 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).

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di bimatoprost è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di bimatoprost è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Bitoprix contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Lumigan autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Bitoprix è ben conosciuto; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Bitoprix è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) con le stesse caratteristiche chimico-fisiche del medicinale di riferimento.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Bitoprix.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza sono riportate nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * pigmentazione dell’iride * cheratopatia puntata * tossicità corneale (ulcera) correlata al BAK (benzalconio cloruro) |
| Rischi importanti potenziali | * aumento della pressione intraoculare * edema maculare cistoide (soprattutto in soggetti a rischio) * asma * riattivazione di infiltrati corneali * riattivazione di precedenti infezioni oculari * problemi cardiovascolari (angina, bradicardia, ipotensione) * uso off-label (allungamento delle ciglia, imbrunimento delle palpebre) |
| Informazioni mancanti | * uso nei bambini e adolescenti età 0-18 anni * uso durante la gravidanza e l’allattamento |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Bitoprix sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Bitoprix è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. I risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Bitoprix è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).