

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bimatoprost Aristo 0,3 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 0,3 mg de bimatoprost.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Un ml de solución contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio

Cada ml de solución contiene 0,95 mg de fosfatos.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución transparente e incolora, exenta de partículas visibles.

pH: 6,8 – 7,8

Osmolalidad: 290 mOsm/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular elevada en glaucoma de ángulo abierto crónico e hipertensión ocular en adultos (como monoterapia o como terapia combinada con betabloqueantes).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es una gota en el ojo(s) afectado(s) una vez al día, administrada a última hora de la tarde. La dosis no debe exceder de una vez al día, ya que una mayor frecuencia de administración puede disminuir su efecto reductor de la presión intraocular.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bimatoprost en niños de 0 a 18 años.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal:

No se ha estudiado bimatoprost en pacientes con insuficiencia renal o hepática de moderada a severa y, por lo tanto, deberá aplicarse con precaución en dichos pacientes. En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática leve o valores anómalos de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y/o bilirrubina en el momento basal, la administración de bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución no provocó ninguna reacción adversa sobre la función hepática durante un período de 24 meses.

Forma de administración

Cuando se utilice más de un medicamento oftálmico tópico, cada uno debe administrarse con un intervalo de al menos 5 minutos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bimatoprost Aristo 0,3 mg/ml está contraindicado en pacientes en los que se ha sospechado una reacción adversa al cloruro de benzalconio previamente, y que por este motivo han tenido que interrumpir el tratamiento.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos oculares

Antes de iniciar el tratamiento se debe informar a los pacientes acerca del posible crecimiento de las pestañas, del oscurecimiento de la piel de los párpados y del aumento de la pigmentación del iris, ya que se han observado estos cambios durante el tratamiento con bimatoprost. Algunos de estos cambios pueden ser permanentes y pueden dar lugar a diferencias de aspecto entre los ojos cuando se trata solamente un ojo. Es probable que el aumento de pigmentación del iris sea permanente. El cambio de pigmentación se debe al mayor contenido de melanina en los melanocitos, más que a un aumento del número de melanocitos. Los efectos a largo plazo del aumento de pigmentación del iris todavía no se conocen. Los cambios de color del iris observados con la administración oftálmica de bimatoprost pueden pasar desapercibidos durante varios meses a años. Normalmente, la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia del iris y todo el iris, o partes de él, adquieren un color más amarronado. No parece que los nevus ni las pecas del iris se vean afectados por el tratamiento. A los 12 meses, la incidencia con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución fue del 1,5% (ver sección 4.8) y no aumentó en los tres años siguientes de tratamiento. Se ha observado que la pigmentación del tejido periorbital resulta reversible en algunos pacientes.

Se han notificado casos de edema macular cistoide poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) tras el tratamiento con bimatoprost 0,3 mg/ml, colirio en solución. Por este motivo, bimatoprost debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (p. ej. pacientes afáquicos, pacientes pseudoafáquicos con desgarro de la cápsula posterior del cristalino).

En raras ocasiones han habido notificaciones espontáneas de reactivación de infiltrados corneales o infecciones oculares previas con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución. Bimatoprost debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de infecciones oculares víricas significativas (p. ej., herpes simplex) o uveítis / iritis.

Bimatoprost no ha sido estudiado en pacientes con afecciones inflamatorias oculares, glaucoma neovascular, inflamatorio, de ángulo cerrado, glaucoma congénito o glaucoma de ángulo estrecho.

Trastornos de la piel

Existe la posibilidad de crecimiento de pelo en zonas donde la solución de Bimatoprost Aristo haya estado en contacto repetidamente con la superficie de la piel. Por este motivo, es importante aplicar Bimatoprost Aristo como se indica y evitar que se deslice sobre la mejilla u otras zonas de la piel.

Trastornos respiratorios

Bimatoprost no ha sido estudiado en pacientes con función respiratoria comprometida. Aunque se dispone de información limitada en pacientes con antecedentes de asma o EPOC, se han notificado casos de exacerbación de asma, disnea y EPOC, así como casos de asma, después de la comercialización. La frecuencia de estos síntomas se desconoce. En pacientes con EPOC, asma o función respiratoria comprometida debida a otras afecciones, se debe administrar el tratamiento con precaución.

Trastornos cardiovasculares

Bimatoprost no se ha estudiado en pacientes con bloqueo cardíaco de severidad superior a primer grado o con insuficiencia cardíaca congestiva no controlada. Se han dado un número limitado de notificaciones

espontáneas de bradicardia o hipotensión con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución. Bimatoprost Aristo debe usarse con precaución en pacientes predispuestos a presentar una frecuencia cardíaca baja o una presión arterial baja.

Información adicional

En estudios de bimatoprost 0,3 mg/ml en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, se ha demostrado que la exposición frecuente del ojo a más de una dosis diaria de bimatoprost puede disminuir el efecto reductor de la PIO (ver sección 4.5). Los pacientes que utilicen bimatoprost con otros análogos de las prostaglandinas deben monitorizarse para detectar cambios en su presión intraocular.

Advertencias sobre excipientes

Bimatoprost Aristo 0,3 mg/ml contiene el conservante cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas y decolorarlas. Las lentes de contacto se deben quitar antes de la instilación y se pueden volver a colocar 15 minutos después de la administración.

El cloruro de benzalconio, que se usa comúnmente como conservante en productos oftálmicos, puede producir queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y puede afectar a la película lacrimal y a la superficie de la córnea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea puede estar comprometida y en pacientes que utilizan varios colirios que contienen cloruro de benzalconio.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

Se debe indicar a los pacientes que eviten que la punta del gotero entre en contacto con el ojo o con estructuras circundantes, para evitar lesiones oculares y la contaminación de la solución.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se prevén interacciones en humanos, ya que las concentraciones sistémicas de bimatoprost son extremadamente bajas (inferiores a 0,2 ng/ml) después de la dosificación ocular con bimatoprost 0,3 mg/ml, colirio en solución. Bimatoprost se biotransforma por cualquiera de las múltiples enzimas y vías, y no se ha observado que el medicamento actúe sobre las enzimas metabólicas hepáticas en los estudios preclínicos.

En estudios clínicos, se ha utilizado bimatoprost concomitantemente con diversos agentes betabloqueantes oftálmicos sin que se hayan observado interacciones.

El uso concomitante de bimatoprost con otros agentes antiglaucomatosos distintos a los betabloqueantes no ha sido evaluado en la terapia combinada del glaucoma.

Puede disminuir el efecto reductor de la PIO de los análogos de las prostaglandinas (p. ej. Bimatoprost Aristo) en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular cuando se utilizan con otros análogos de las prostaglandinas (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de bimatoprost en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a altas dosis maternotóxicas (ver sección 5.3).

Bimatoprost Aristo no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si bimatoprost se excreta a través de la leche materna. Los estudios con animales han demostrado la excreción de bimatoprost en la leche materna. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o si interrumpir el tratamiento con Bimatoprost Aristo, teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de bimatoprost en la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Bimatoprost Aristo tiene una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Como ocurre con cualquier tratamiento ocular, si se produce visión borrosa transitoria después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que se aclare su visión antes de conducir o de utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En ensayos clínicos, se han tratado a más de 1.800 pacientes con bimatoprost 0,3 mg/ml. Combinando los datos obtenidos en los estudios de fase III del uso de bimatoprost 0,3 mg/ml en monoterapia y en terapia combinada, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron:

- crecimiento de las pestañas hasta en un 45% durante el primer año disminuyendo la incidencia de nuevos casos al 7% a los 2 años y al 2% a los 3 años
- hiperemia de la conjuntiva (mayoritariamente de traza a leve, y se piensa que no es de origen inflamatorio) hasta en un 44% durante el primer año disminuyendo la incidencia de nuevos casos al 13% a los 2 años y al 12% a los 3 años
- prurito ocular hasta en un 14% de los pacientes durante el primer año disminuyendo la incidencia de nuevos casos al 3% a los 2 años y al 0% a los 3 años. Menos del 9% de los pacientes interrumpieron el tratamiento por presentar alguna reacción adversa durante el primer año, siendo la incidencia de interrupción en pacientes adicionales del 3% a los 2 y a los 3 años.

En estudios clínicos con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución, o en el período tras la comercialización, se notificaron las siguientes reacciones adversas. La mayoría de ellas fueron oculares, de intensidad leve a moderada y ninguna de ellas fue grave:

Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 1 según el sistema de clasificación de órganos por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	frecuencia no conocida	Reacción de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	frecuentes	cefalea
	poco frecuentes	mareo
<i>Trastornos oculares</i>	muy frecuentes	hiperemia conjuntival, prurito en el ojo, crecimiento de las pestañas
	frecuentes	queratitis punteada superficial, erosión corneal, ardor ocular, irritación ocular, conjuntivitis alérgica, blefaritis, empeoramiento de la agudeza visual, astenopía, edema conjuntival, sensación de cuerpo extraño, sequedad ocular, dolor ocular, fotofobia, lagrimeo, secreción ocular, alteración de la visión/visión borrosa, aumento de la pigmentación del iris, oscurecimiento de las pestañas, eritema palpebral, prurito palpebral
	poco frecuentes	hemorragia retiniana, uveítis, edema macular cistoide, iritis, blefaroespasmos, retracción palpebral, eritema periorbital, edema palpebral
	frecuencia no conocida	cambios periorbitales y del párpado incluida profundización del surco palpebral, molestia ocular
<i>Trastornos vasculares</i>	frecuentes	hipertensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	frecuencia no conocida	asma, exacerbación del asma, exacerbación de la EPOC y disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	poco frecuentes	náuseas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	frecuentes	pigmentación de la piel periocular
	poco frecuentes	hirsutismo
	frecuencia no conocida	Decoloración de la piel (periocular)
<i>Trastornos generales y afecciones del lugar de administración</i>	poco frecuentes	astenia
<i>Exploraciones complementarias</i>	frecuentes	valores anómalos de las pruebas de función hepática

Reacciones adversas notificadas con colirios que contienen fosfato:

Se han notificado muy raramente casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfato en algunos pacientes con córneas significativamente dañadas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis, y es improbable que ésta se produzca tras su administración por vía oftálmica.

Si llega a producirse una sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. En caso de ingestión accidental de bimatoprost, la siguiente información puede ser útil: en estudios orales de dos semanas de duración efectuados en ratones y ratas, dosis de hasta 100 mg/kg/día no provocaron ninguna toxicidad. Esta dosis expresada como mg/m² es como mínimo 70 veces superior a la ingestión accidental de un frasco de bimatoprost 0,3 mg/ml colirio, en solución, por un niño de 10 kg de peso.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, análogos de la prostaglandina, código ATC: S01EE03.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción por el cual el bimatoprost reduce la presión intraocular en humanos consiste en aumentar el drenaje del humor acuoso a través del cuerpo trabecular e intensificar el drenaje úveo-escleral. La disminución de la presión intraocular comienza aproximadamente 4 horas después de la primera administración y alcanza su máximo efecto aproximadamente dentro de las 8 - 12 horas siguientes. La duración de su efecto se prolonga como mínimo durante 24 horas.

El bimatoprost es un potente agente hipotensor ocular. Es una prostamida sintética, estructuralmente relacionada con la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), que no actúa a través de ningún receptor de prostaglandina conocido. El bimatoprost mimetiza selectivamente los efectos de unas sustancias biosintetizadas, recientemente descubiertas, llamadas prostamidas. No obstante, todavía no se ha identificado estructuralmente el receptor de prostamida.

Durante un estudio piloto de 12 meses de duración en adultos con bimatoprost 0,3 mg/ml como monoterapia, frente a timolol, el cambio medio desde el valor basal de la presión intraocular por la mañana (08:00) osciló entre -7,9 y -8,8 mmHg. En cualquier visita, los valores medios de la PIO diurna medidos durante el período de 12 meses del estudio no se diferenciaron en más de 1,3 mmHg a lo largo del día y nunca superaron los 18,0 mmHg.

En un estudio clínico de 6 meses de duración con bimatoprost 0,3 mg/ml frente a latanoprost, se observó una reducción estadísticamente superior de la PIO media matinal (osciló entre -7,6 y -8,2 mm Hg para bimatoprost frente a -6,0 a -7,2 mm Hg para latanoprost) durante todas las visitas del estudio. La incidencia de hiperemia conjuntival, crecimiento de pestañas y prurito ocular fue estadísticamente significativamente

superior con bimatoprost que con latanoprost, no obstante, la proporción de casos de suspensión del tratamiento debido a efectos adversos fue baja sin ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Comparado con el tratamiento sólo con betabloqueante, la terapia combinada de betabloqueante y bimatoprost 0,3 mg/ml redujo la presión intraocular media por la mañana (08:00) entre $-6,5$ y $-8,1$ mm Hg.

Se dispone de una experiencia limitada sobre el uso de bimatoprost en pacientes con glaucoma de ángulo abierto con glaucoma pseudoexfoliativo y pigmentario, y en casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico con iridotomía patente.

No se han observado efectos clínicamente relevantes sobre la frecuencia cardíaca ni sobre la presión arterial en los ensayos clínicos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bimatoprost en niños de 0 a 18 años.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El bimatoprost penetra en la córnea y en la esclerótica humanas *in vitro*. Después de la administración por vía oftálmica en adultos, la exposición sistémica al bimatoprost es muy baja, sin que se produzca acumulación con el tiempo. Tras la administración por vía oftálmica una vez al día de una gota de bimatoprost 0,3 mg/ml en ambos ojos durante dos semanas, las concentraciones sanguíneas alcanzaron su máximo dentro de los 10 minutos siguientes a la dosificación y bajaron hasta alcanzar el límite inferior de detección (0,025 ng/ml) dentro de las 1,5 horas después de la aplicación. Los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y de $AUC_{0-24 \text{ horas}}$ fueron similares en los días 7 y 14, de aproximadamente 0,08 ng/ml y 0,09 ng·h/ml respectivamente, indicando que se alcanzó una concentración estacionaria de bimatoprost durante la primera semana de administración por vía oftálmica.

Distribución

El bimatoprost se distribuye moderadamente en los tejidos del cuerpo y el volumen de distribución sistémica en humanos en fase estacionaria fue de 0,67 l/kg. En la sangre humana, el bimatoprost permanece principalmente en el plasma. Su unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 88%.

Metabolismo o Biotransformación

El bimatoprost es la sustancia que se encuentra mayoritariamente en la sangre una vez se alcanza la circulación sistémica después de la administración ocular. A continuación el bimatoprost sufre procesos de oxidación, N-deetilación y glucuronidación generando una diversidad de metabolitos.

Eliminación

El bimatoprost se elimina principalmente por excreción renal, hasta un 67% de una dosis intravenosa administrada a voluntarios sanos se excretó por la orina, un 25% de la dosis fue excretado a través de las heces. La semivida de eliminación, determinada después de la administración intravenosa, fue de aproximadamente 45 minutos; el aclaramiento sanguíneo total fue de 1,5 l/h/kg.

Características en pacientes de edad avanzada

Después de administrar bimatoprost 0,3 mg/ml colirio, en solución, dos veces al día, el valor medio de $AUC_{0-24 \text{ horas}}$ de 0,0634 ng·h/ml de bimatoprost en personas de edad avanzada (sujetos de 65 años o más)

fue significativamente más alto que el valor de 0,0218 ng·h/ml observado en adultos jóvenes sanos. No obstante, este hallazgo no es clínicamente relevante porque la exposición sistémica permaneció muy baja tanto en los jóvenes como en los ancianos, debido a la aplicación ocular. No se produjo acumulación del bimatoprost en la sangre a lo largo del tiempo y el perfil de seguridad fue similar en los pacientes de edad avanzada y en los jóvenes..

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones observadas en estudios no clínicos se observaron únicamente a exposiciones consideradas suficientemente en exceso de la exposición máxima en humanos, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

En monos a los que se les administró bimatoprost por vía oftálmica en concentraciones de $\geq 0,3$ mg/ml diariamente durante un año, se produjo un aumento de la pigmentación del iris y efectos perioculares dosis dependientes reversibles caracterizados por una prominencia del surco superior y/o inferior y un ensanchamiento de la hendidura palpebral. El aumento de la pigmentación del iris parece ser provocado por una mayor estimulación de la producción de melanina en los melanocitos y no por un aumento en el número de melanocitos. No se han observado cambios funcionales o microscópicos relacionados con los efectos perioculares, y el mecanismo de acción por el cual se originan los cambios perioculares se desconoce.

Bimatoprost no resultó mutagénico ni carcinogénico en una serie de estudios *in vitro* e *in vivo*.

Bimatoprost no redujo la fertilidad en ratas a dosis de hasta 0,6 mg/kg/día (al menos 103 veces superior a la exposición en humanos propuesta). En estudios sobre el desarrollo embrionario/fetal en ratones y ratas se observó aborto, pero no efectos sobre el desarrollo, a dosis que fueron por lo menos 860 veces o 1700 veces superiores a la dosis en humanos, respectivamente. Estas dosis resultaron en exposiciones sistémicas al menos 33 ó 97 veces superiores, respectivamente, a la exposición en humanos propuesta. En estudios peri y postnatales en ratas, la toxicidad maternal provocó el acortamiento del período gestacional, muerte fetal y disminución del peso corporal de las crías a dosis $\geq 0,3$ mg/kg/día (al menos 41 veces la exposición propuesta en humanos). No se vieron afectadas las funciones del neurocomportamiento de la descendencia.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio

Cloruro de sodio

Hidrógenofosfato de sodio heptahidrato

Ácido cítrico monohidrato

Ácido clorhídrico concentrado o hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses.

4 semanas después de la primera apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de baja densidad de color blanco opaco, que contiene 3 ml de solución oftálmica, sellado con un tapón dispensador de LDPE blanco opaco y una cápsula de cierre de HDPE/LDPE blanco con un sello de protección.

Están disponibles las siguientes presentaciones: envase que contiene 1 o 3 frascos con 3 ml de solución.

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)