

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VIZIBIM 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:

2,95 mg/ml de hidrógeno fosfato disódico heptahidrato (0,042 mg de fosfatos en cada gota).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución transparente e incolora.

pH: 6,8-7,8

Osmolalidad: 261-319 mOsm/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es una gota en el ojo(s) afectado(s), administrada una vez al día por la noche. No se debe exceder de una vez al día, ya que una administración más frecuente puede disminuir el 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 de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática y renal:

No se ha estudiado bimatoprost en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de moderada a grave, y por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en estos casos. En pacientes con antecedentes de afección hepática leve o valores anómalos de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y/o bilirrubina basal, la administración de bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución no provocó ningún efecto adverso sobre la función hepática durante un periodo de 24 meses.

VIZIBIM colirio en solución es una solución estéril que no contiene conservantes.

Forma de administración

Cuando se utilice más de un medicamento tópico oftálmico, se deberán administrar con un intervalo de separación de al menos 5 minutos.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos oculares

Antes de iniciar el tratamiento se debe informar a los pacientes acerca de un posible periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina y de un 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 puede dar lugar a una deficiencia del campo de visión y diferencias de aspecto entre los ojos cuando solo se trata uno de ellos (ver sección 4.8).

Poco frecuentemente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) se ha notificado casos de edema macular cistoide tras el tratamiento con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio. Por tanto, bimatoprost debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (p. ej., pacientes afáquicos o pacientes pseudofáquicos con desgarro de la cápsula posterior del cristalino).

En raras ocasiones se han notificado casos espontáneos 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 importantes (p. ej., herpes simple) o uveítis/iritis.

No se ha estudiado bimatoprost en pacientes con patologías oculares inflamatorias, glaucoma neovascular, inflamatorio, de ángulo cerrado, congénito o de ángulo estrecho.

Trastornos cutáneos

Puede producirse crecimiento de pelo en zonas de piel expuestas de modo repetido a la solución de bimatoprost, por lo que es importante aplicar bimatoprost como se indica y evitar su contacto con la mejilla u otras zonas de la piel.

Trastornos respiratorios

No se ha estudiado bimatoprost en pacientes con la función respiratoria comprometida. Aunque se dispone de información limitada en pacientes con antecedentes de asma o EPOC, se han notificado casos de exacerbación del asma, disnea y EPOC, así como casos de asma, después de la comercialización. No se conoce la frecuencia de estos síntomas. Se debe administrar con precaución en pacientes con EPOC, asma o función respiratoria comprometida debida a otras afecciones.

Trastornos cardiovasculares

No se ha estudiado bimatoprost en pacientes con bloqueo cardiaco de severidad superior a grado uno o con insuficiencia cardiaca congestiva no controlada. Existe un número limitado de notificaciones espontáneas de bradicardia o hipotensión con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución. Bimatoprost se debe utilizar con precaución en pacientes predispuestos a presentar una frecuencia cardiaca baja o una tensión 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 más frecuente del ojo a más de una dosis diaria de bimatoprost puede disminuir el efecto reductor de la PIO (ver sección 4.5). Se debe vigilar a los pacientes que utilicen bimatoprost junto a otros análogos de prostaglandinas, a fin de detectar cambios en su presión intraocular.

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada al uso de envases multidosis de productos tópicos oftálmicos. Dichos envases fueron contaminados involuntariamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, presentaban una enfermedad ocular concurrente. Los pacientes con alteración de la superficie epitelial ocular presentan más riesgo de desarrollar queratitis bacteriana.

Se indicará a los pacientes que se laven las manos antes del uso y que eviten que la punta del gotero entre en contacto con el ojo o con las estructuras circundantes, a fin de evitar lesiones oculares.

Asimismo, deberá indicarse a los pacientes que las soluciones oftálmicas, si se manipulan incorrectamente, pueden contaminarse por bacterias comunes causantes de infecciones oculares. La utilización de soluciones contaminadas puede ocasionar lesiones oculares graves y la consiguiente pérdida de visión.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

No cabe esperar interacciones medicamentosas en humanos, ya que las concentraciones sistémicas de bimatoprost observadas después de la dosificación ocular son extremadamente bajas (inferiores a 0,2 ng/ml) con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución. Bimatoprost se biotransforma por múltiples vías y enzimas diferentes y no se han observado efectos sobre las enzimas hepáticas fármacometabolizantes en los estudios preclínicos.

En los estudios clínicos, bimatoprost se ha utilizado simultáneamente con diferentes betabloqueantes oftálmicos sin que se hayan observado interacciones medicamentosas.

No se ha evaluado el uso concomitante de bimatoprost con otros fármacos antiglaucomatosos diferentes a los betabloqueantes tópicos durante la terapia combinada del glaucoma.

En pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular puede disminuir el efecto reductor de la PIO de los análogos de prostaglandinas (p. ej., bimatoprost) cuando se utilizan con otros análogos de prostaglandinas (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

No se debe utilizar bimatoprost durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si bimatoprost se excreta a través de la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de bimatoprost en la leche materna. Se debe optar por interrumpir la lactancia o interrumpir la terapia con bimatoprost, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el bebé y el beneficio de la terapia para la madre.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bimatoprost sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Como ocurre con cualquier tratamiento oftálmico, si aparece visión borrosa transitoria inmediatamente después de la aplicación, el paciente debe esperar a que se aclare su visión antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En los estudios clínicos, se han tratado más de 1800 pacientes con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución. Al combinar los datos obtenidos sobre el uso de bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución como monoterapia y terapia adyuvante en estudios en fase III, los acontecimientos adversos registrados más frecuentemente fueron: crecimiento de las pestañas (hasta el 45 % en el primer año, con reducción de la incidencia de nuevos casos hasta el 7 % a los 2 años y el 2 % a los 3 años); hiperemia conjuntival, en la mayoría de los casos leve y considerada de naturaleza no inflamatoria (hasta en el 44 % el primer año, con reducción de la incidencia de casos nuevos hasta el 13 % a los 2 años y el 12 % a los 3 años); y prurito

ocular (hasta en el 14 % de los pacientes durante el primer año, con reducción de la incidencia de nuevos casos hasta el 3 % a los 2 años y el 0 % a los 3 años). Menos del 9 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento durante el primer año debido a algún acontecimiento adverso, y la incidencia de interrupciones de más pacientes fue del 3 % a los 2 y 3 años.

Durante los ensayos clínicos con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución y después de su comercialización se han registrado las siguientes reacciones adversas. La mayor parte fueron oculares, de intensidad leve a moderada, y ninguna fue grave.

Las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) se muestran en la Tabla de abajo clasificadas por el sistema de clasificación por órganos. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo
<i>Trastornos oculares</i>	Muy frecuentes	Hiperemia conjuntival, prurito ocular, crecimiento de las pestañas, periorbitopatía asociada a análogos de prostaglandina
	Frecuentes	Queratitis punteada superficial, erosión corneal, sensación de quemazón 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 visual / 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, blefaroespasma, retracción palpebral, eritema periorbital, edema palpebral
	Frecuencia desconocida	Molestias oculares
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Hipertensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuencia desconocida	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 desconocida	Decoloración de la piel (periocular)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Poco frecuentes	Astenia
<i>Exploraciones complementarias</i>	Frecuentes	Alteración en las pruebas de función hepática
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	Frecuencia desconocida	Reacción de hipersensibilidad, incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica

Reacciones adversas registradas con colirios que contienen fosfato

Muy raramente se han notificado casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfato en algunos pacientes con córneas gravemente dañadas.

Descripción de acontecimientos adversos seleccionados

Periorbitopatía asociada a análogos de prostaglandina

Los análogos de prostaglandina, incluido VIZIBIM, pueden inducir cambios lipodistróficos periorbitales que pueden causar profundización del surco palpebral, ptosis, enoftalmos, retracción del párpado, involución de la dermatocalasis y exposición escleral inferior. Los cambios suelen ser leves y pueden aparecer tan solo un mes después del inicio del tratamiento con VIZIBIM, y pueden causar deficiencia del campo de visión incluso en ausencia de reconocimiento del paciente. La periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina también se relaciona con la hiperpigmentación o decoloración de la piel periocular y la hipertriosis. Se ha observado que todos los cambios son parcial o completamente reversibles tras la interrupción del tratamiento o el cambio a un tratamiento alternativo.

Hiperpigmentación del iris

Es probable que la 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 estos. No se concen los efectos a largo plazo de una mayor pigmentación del iris. Los cambios en el color del iris observados con la administración oftálmica de bimatoprost pueden pasar desapercibidos durante varios meses o años. Normalmente, la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende de modo concéntrico hacia la periferia del iris, y todo el iris, o parte 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 de hiperpigmentación del iris con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución fue del 1,5 % y no aumentó en los tres años siguientes de tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis y es poco probable que ésta ocurra tras la administración ocular.

En caso de sobredosificación, el tratamiento deberá ser sintomático y dirigido al mantenimiento de las funciones vitales. En caso de ingesta accidental de bimatoprost, puede ser útil la siguiente información: En estudios en ratas y ratones con administración oral durante dos semanas, la dosificación hasta 100 mg/kg/día no produjo toxicidad. Esta dosis, expresada en mg/m², correspondería por lo menos a una

dosis 70 veces superior a la ingesta accidental de un frasco de bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución en un niño de 10 kg.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, análogos de prostaglandinas. Código ATC: S01EE03.

Mecanismo de acción

El bimatoprost disminuye la presión intraocular en humanos porque aumenta el drenaje del humor acuoso a través de la red trabecular e intensifica el drenaje úveo-escleral. La disminución de la presión intraocular comienza aproximadamente 4 horas después de la primera administración y alcanza su intensidad máxima aproximadamente dentro de las 8-12 horas siguientes. La duración de su efecto se mantiene como mínimo durante 24 horas.

Bimatoprost es un potente fármaco reductor de la presión ocular. Es una prostamida sintética, estructuralmente relacionada con la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), que no actúa a través de ningún receptor de prostaglandinas conocido. Bimatoprost imita selectivamente los efectos de unas sustancias biosintetizadas, recientemente descubiertas, llamadas prostamidas. No obstante, todavía no se ha hecho una identificación estructural del receptor de prostamidas.

Durante 12 meses de tratamiento con bimatoprost 0,3 mg/ml como monoterapia en adultos, en comparación con timolol, el cambio medio respecto desde el nivel basal de presión intraocular por la mañana (08:00) osciló entre -7,9 y -8,8 mm Hg. En cualquier visita, a lo largo del periodo de 12 meses de estudio, los valores medios de la PIO diurna no se diferenciaron en más de 1,3 mm Hg a lo largo del día, y nunca fueron mayores de 18,0 mm Hg.

En un estudio clínico de 6 meses con bimatoprost 0,3 mg/ml en comparación con latanoprost, se observó una reducción estadísticamente superior de la PIO matinal media en todas las visitas del estudio (oscilando entre -7,6 y -8,2 mm Hg con bimatoprost frente a una oscilación de -6,0 a -7,2 mm Hg con latanoprost). La hiperemia conjuntival, el crecimiento de las pestañas y el prurito ocular fueron significativamente mayores con bimatoprost que con latanoprost, aunque las tasas de interrupción debida a acontecimientos adversos fueron bajas, sin diferencia estadísticamente significativa.

En comparación con el tratamiento con un betabloqueante a solas, la terapia combinada de un betabloqueante y bimatoprost 0,3 mg/ml disminuyó la presión intraocular media por la mañana (08:00) entre -6,5 y -8,1 mm Hg.

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

En los estudios clínicos no se han observado efectos clínicamente relevantes sobre la frecuencia cardiaca y la presión arterial.

Población pediátrica

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Bimatoprost penetra bien en la córnea y la esclera humanas *in vitro*. Después de la administración ocular en adultos, la exposición sistémica a bimatoprost es muy baja, sin que se produzca acumulación a lo largo del tiempo. Tras la administración ocular de una gota de bimatoprost 0,3 mg/ml en ambos ojos una vez al día durante dos semanas, las concentraciones en sangre alcanzaron el máximo 10 minutos después de la dosificación y tras 1,5 horas habían disminuido por debajo del límite inferior de detección (0,025 ng/ml).

Los valores medios de $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-24\text{h}}$ fueron similares los días 7 y 14 (aproximadamente 0,08 ng/ml y 0,09 ng•h/ml respectivamente), indicando que se alcanza una concentración estable de bimatoprost durante la primera semana de dosificación ocular.

Distribución

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

Biotransformación

Tras su administración ocular, se encuentra mayoritariamente en la sangre como bimatoprost no modificado. A continuación bimatoprost sufre procesos de oxidación, N-deetilación y glucuronidación, generando una diversidad de metabolitos.

Eliminación

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

Características en pacientes de edad avanzada

Después de aplicar bimatoprost 0,3 mg/ml dos veces al día, el valor medio del $AUC_{0-24\text{h}}$ fue de 0,0634 ng•h/ml en personas de edad avanzada (65 años o más), significativamente mayor que el valor de 0,0218 ng•h/ml observado en adultos jóvenes sanos. No obstante, este hallazgo no es clínicamente relevante porque tras la aplicación ocular la exposición sistémica fue muy baja tanto en los jóvenes como en las personas de edad avanzada. No se observó acumulación de bimatoprost en la sangre a lo largo del tiempo y el perfil de seguridad fue similar en los pacientes más jóvenes y en los de mayor edad.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron efectos en los estudios no-clínicos con exposiciones consideradas superiores a la exposición máxima en humanos, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

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

En una serie de estudios *in vitro* e *in vivo*, bimatoprost no fue mutagénico ni carcinogénico.

Bimatoprost no alteró la fertilidad en ratas con dosis de hasta 0,6 mg/kg/día (al menos 103 veces superior a la exposición prevista en humanos). En estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratones y ratas se observaron abortos, pero no trastornos del desarrollo, a dosis por lo menos 860 o 1700 veces superiores a la dosis en humanos, respectivamente. Estas dosis dieron lugar a exposiciones sistémicas al menos 33 o 97 veces superiores, respectivamente, a la exposición prevista en humanos. En estudios peri y postnatales en ratas, la toxicidad materna causó acortamiento del periodo gestacional, muerte fetal y disminución del peso corporal de las crías a dosis $\geq 0,3$ mg/kg/día (al menos 41 veces superior a la exposición prevista en humanos). No se vieron afectadas las funciones del neurocomportamiento de la descendencia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico
Fosfato disódico de hidrógeno heptahidrato
Ácido cítrico monohidrato
Ácido clorhídrico o hidróxido sódico (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses
4 semanas después de abrirlo por primera vez.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación para este medicamento.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de baja densidad (LDPE) de color blanco y opaco, de 5 ml, con boquilla Novelia blanca (polietileno de alta densidad [HDPE] y silicona) con el extremo azul, y sellado con un tapón de HDPE blanco.

Están disponibles las siguientes presentaciones: cajas que contienen 1 y 3 frascos con 3 ml de solución.

Puede que solo 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

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento se encuentra disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es/>.