

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vizimaco 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 0,3 mg de bimatoprost y 5 mg de timolol (como 6,8 mg de maleato de timolol).

Excipiente con efecto conocido:

2,68 mg/ml de fosfato disódico de hidrógeno heptahidrato (0,0285 mg de fosfatos en cada gota).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución acuosa transparente, incolora, prácticamente libre de partículas.

pH: 6,8-7,8

Osmolalidad: 290 mOsm/Kg \pm 10 % (261-319 mOsm/Kg)

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que no responden suficientemente a betabloqueantes tópicos, o a análogos de prostaglandinas.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dosis recomendada en adultos (incluidas las personas de edad avanzada)

La dosis recomendada es de una gota de Vizimaco en el(los) ojo(s) afectado(s), administrada una vez al día bien por la mañana o bien por la noche. Debe administrarse todos los días a la misma hora.

Los datos publicados sobre colirios en solución de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml con conservantes sugieren que la administración por la noche puede ser más eficaz para reducir la presión intraocular que la administración por la mañana. Sin embargo, al considerar si es mejor la administración matutina o la nocturna deben tenerse en cuenta las probabilidades de cumplimiento terapéutico (ver la sección 5.1).

Si olvida una dosis, debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis, según lo previsto. La dosis no debe exceder de una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes en pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal. Por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

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

Cuando se utiliza oclusión nasolacrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se ve reducida la absorción sistémica, lo que puede reducir los efectos adversos sistémicos y aumentar la actividad local.

Vizimaco colirio en solución, es una solución estéril que no contiene conservantes.

Se debe instruir a los pacientes a lavarse las manos antes de usar el medicamento y a evitar que la punta del frasco entre en contacto con el ojo o las zonas circundantes, ya que esto podría causar lesiones en el ojo. Los pacientes también deben recibir instrucciones de que las soluciones oculares, si se manipulan de forma incorrecta, pueden contaminarse con bacterias comunes que causan infecciones oculares. El uso de soluciones contaminadas puede causar daños graves en el ojo y la consiguiente pérdida de visión.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluida asma bronquial o antecedentes de esta afección, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome de disfunción sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, no controlado con marcapasos. Insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que otros medicamentos oftálmicos aplicados por vía tópica, los principios activos (timolol/bimatoprost) de Vizimaco pueden absorberse sistémicamente. No se ha observado ningún aumento de la absorción sistémica de los principios activos individuales con colirios con conservantes de bimatoprost/timolol 0,3 mg / ml + 5 mg / ml. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo de reacciones adversas, observadas con los betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración tópica oftálmica es inferior que con la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Trastornos cardíacos

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y tratamiento hipotensor con betabloqueantes, deben ser cuidadosamente evaluados y considerarse el tratamiento con otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares a fin de detectar cualquier empeoramiento de estas enfermedades o reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción, únicamente deben administrarse betabloqueantes con precaución a pacientes con bloqueo auriculoventricular de primer grado.

Trastornos vasculares

Se debe tratar con precaución a los pacientes con trastornos circulatorios periféricos severos (como formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios

Se han comunicado reacciones respiratorias, incluido el fallecimiento debido a broncoespasmo en pacientes con asma, después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Vizimaco se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada y únicamente si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Trastornos endocrinos

Los medicamentos bloqueantes beta-adrenérgicos deben administrarse con cautela en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o en pacientes que padecen de diabetes lábil porque los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Enfermedades corneales

Los betabloqueantes oftálmicos pueden provocar sequedad ocular. Se debe tratar con precaución a aquellos pacientes con enfermedad corneal.

Otros agentes betabloqueantes

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del betabloqueo sistémico pueden potenciarse cuando se administra timolol a pacientes ya tratados con un agente betabloqueante sistémico. Se debe vigilar la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos agentes betabloqueantes tópicos (ver sección 4.5).

Reacciones anafilácticas

Mientras estén en tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o de reacción anafiláctica grave pueden presentar reacciones más fuertes por la exposición repetida a tales alérgenos y puede que no respondan a la dosis usual de adrenalina que se utiliza para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroideo

Se ha notificado desprendimiento coroideo con la administración de terapia supresora del acuoso (p. ej., timolol, acetazolamida) tras procesos de cirugía filtrante.

Anestesia quirúrgica

Los betabloqueantes oftálmicos pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, p. ej. de la adrenalina. Se debe informar al anestesista de si se está administrando timolol al paciente.

Hepáticas

En pacientes con antecedentes de hepatopatía leve o niveles basales anómalos de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y/o bilirrubina, el bimatoprost no causó ninguna reacción adversa sobre la función hepática durante 24 meses. No hay reacciones adversas conocidas de timolol ocular en la función hepática.

Oculares

Antes de iniciar el tratamiento se deberá informar a los pacientes de la posibilidad de periorbitopatía asociada a análogos de prostaglandina y un aumento de la pigmentación del iris, ya que se han observado estos cambios durante el tratamiento con bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes. Alguno 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 el tratamiento se aplica sólo a uno de ellos (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de edema macular, incluido el edema macular cistoide, con colirios en solución de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5mg/ml que contienen conservantes. Por lo tanto, Vizimaco se debe utilizar con precaución en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarro de la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (por ejemplo, cirugía intraocular, oclusiones de la vena retiniana, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

Vizimaco se debe utilizar con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis), debido a que puede agravarse la inflamación.

Cutáneas

Puede producirse crecimiento de pelo en zonas de la piel expuestas de modo repetido a bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución, por lo que es importante aplicar Vizimaco como se indica y evitar su contacto con la mejilla y otras zonas de la piel.

Otras afecciones

Bimatoprost/timolol 0,3mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes, no ha sido estudiado en pacientes con afecciones inflamatorias oculares, glaucoma neovascular, inflamatorio, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma congénito o glaucoma de ángulo estrecho.

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. Debe vigilarse a los pacientes que utilicen Vizimaco con otros análogos de las prostaglandinas, a fin de detectar cambios en su presión intraocular.

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al contacto con la plata no deben usar este producto ya que las gotas dispensadas pueden contener rastros de plata.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacciones con la combinación fija de bimatoprost/timolol.

Existe posibilidad de que se produzcan efectos aditivos resultando en hipotensión, y/o bradicardia marcada cuando una solución oftálmica betabloqueante se administra concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, guanetidina, bloqueantes beta-adrenérgicos, parasimpaticomiméticos, antiarrítmicos (incluida la amiodarona) y glucósidos digitálicos.

Se ha notificado mayor betabloqueo sistémico (p. ej. menor frecuencia cardiaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de la CYP2D6 (p. ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

Se ha notificado de modo ocasional midriasis como consecuencia del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes o éstos son limitados relativos al uso de la combinación fija de bimatoprost/timolol en mujeres embarazadas.

No debe utilizarse Vizimaco durante el embarazo, salvo que resulte claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Bimatoprost

No se dispone de datos clínicos adecuados sobre el uso durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a altas dosis maternotóxicas (ver sección 5.3).

Timolol

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos relativos a malformaciones pero muestran un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por la vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de betabloqueo (p.ej., bradicardia, hipotensión, dificultades respiratorias e hipoglucemia) en el neonato cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Si se administra Vizimaco hasta el parto, deberá vigilarse cuidadosamente al neonato durante los primeros días de vida. Los estudios en animales con timolol han mostrado que se produce toxicidad reproductiva a dosis significativamente mayores que las que se usarían en la práctica clínica (ver sección 5.3).

Lactancia

Timolol

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de timolol en colirio, no resulta probable que aparezca una cantidad suficiente en la leche materna para producir síntomas clínicos de betabloqueo en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Bimatoprost

No se sabe si bimatoprost se excreta a través de la leche materna humana pero se elimina en la leche de la rata lactante. Vizimaco no debería utilizarse por mujeres en el período de lactancia.

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes, sobre la fertilidad en seres humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vizimaco sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Al igual que con todas las medicaciones oftálmicas, si se produce visión borrosa transitoria durante la instilación, el paciente deberá esperar hasta que se aclare su visión antes de conducir o de utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5mg/ml colirio en solución sin conservantes

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos que utilizan bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5mg/ml colirio en solución sin conservantes se limitaron a las notificadas previamente para bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución con conservantes o para las sustancias activas individuales bimatoprost o timolol. No se han observado nuevas reacciones adversas específicas para bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes en los ensayos clínicos.

La mayor parte de las reacciones adversas notificadas con bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes fueron oculares, de intensidad leve y ninguna de ellas fue grave. Basándose en los datos clínicos de 12 semanas de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes administrado una vez al día, la reacción adversa comunicada con más frecuencia con bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes, fue hiperemia conjuntival (principalmente del orden de traza a leve, y se piensa que no es de origen inflamatorio) en aproximadamente un 21% de los pacientes y condujo a la discontinuación en un 1,4% de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 figuran las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con las formulaciones con y sin conservantes de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución (dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de severidad decreciente), o en el periodo posterior a la comercialización.

La frecuencia de posibles reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando las siguientes convenciones:

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	$< 1/10,000$
Frecuencia no conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Tabla 1

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	No conocida	reacciones de hipersensibilidad, incluidos signos o síntomas de dermatitis alérgica, angioedema, alergia ocular
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	No conocida	insomnio ² , pesadillas ²
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	cefalea
	No conocida	disgeusia ² , mareo
<i>Trastornos oculares</i>	Muy frecuentes	hiperemia conjuntival
	Frecuentes	queratitis puntiforme, erosión corneal ² , sensación de ardor ² , irritación de la conjuntiva ¹ , prurito ocular, sensación de escozor en el ojo ² , sensación de cuerpo extraño, ojo seco, eritema palpebral, dolor ocular, fotofobia, secreción ocular ² , alteración de la visión ² , prurito palpebral, empeoramiento de la agudeza visual ² , blefaritis ² , edema palpebral, irritación ocular, aumento del lagrimeo, crecimiento de las pestañas.
	Poco frecuentes	iritis ² , edema conjuntival ² , dolor de los párpados ² , sensación anómala en el ojo ¹ , astenopia, triquiasis ² , hiperpigmentación del iris ² , retracción del párpado ² , decoloración de las pestañas (oscurecimiento) ¹
	No conocida	edema macular cistoide ² , inflamación de los ojos, visión borrosa ² , molestias oculares
<i>Trastornos cardíacos</i>	No conocida	bradicardia
<i>Trastornos vasculares</i>	No conocida	Hipertensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	rinitis ²
	Poco frecuentes	disnea
	No conocida	broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente) ² , asma
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	pigmentación palpebral ² , hirsutismo ² , hiperpigmentación de la piel (periocular)
	No conocida	alopecia, decoloración de la piel (periocular)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	No conocida	fatiga

¹ Reacciones adversas observadas únicamente con la formulación bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5mg/ml colirio en solución sin conservantes

² Reacciones adversas observadas únicamente con la formulación bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución con conservantes.

Al igual que sucede con otros medicamentos tópicos oftálmicos, Bimatoprost/Timolol PharmaSwsiss se absorbe en la circulación sistémica. La absorción de timolol puede provocar efectos adversos similares a las observadas con los betabloqueantes sistémicos. La incidencia de las reacciones adversas sistémicas tras la administración tópica oftálmica es inferior que con la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver la sección 4.2.

Con cada uno de los principios activos (bimatoprost o timolol) se han visto reacciones adversas adicionales, que pueden también producirse potencialmente con Bimatorpost/Timolol PharmaSwiss y que se enumeran a continuación en la tabla 2:

Tabla 2

Sistema de clasificación por órganos	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	reacciones alérgicas sistémicas, incluida anafilaxia ¹
<i>Trastornos metabólicos y de la nutrición</i>	hipoglucemia ¹
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	depresión ¹ , pérdida de memoria ¹ , alucinación ¹
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	síncope ¹ , accidente cerebrovascular ¹ , aumento de los signos y síntomas de miastenia grave ¹ , parestesia ¹ , isquemia cerebral ¹
<i>Trastornos oculares</i>	disminución de la sensibilidad corneal ¹ , diplopía ¹ , ptosis ¹ , desprendimiento coroideo después de cirugía filtrante (ver sección 4.4) ¹ , queratitis ¹ , blefaroespasm ² , hemorragia retiniana ² , uveítis ² , periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina ² (muy común)
<i>Trastornos cardíacos</i>	bloqueo auriculoventricular ¹ , paro cardíaco ¹ , arritmia ¹ , insuficiencia cardíaca ¹ , insuficiencia cardíaca congestiva ¹ , dolor torácico ¹ , palpitaciones ¹ , edema ¹
<i>Trastornos vasculares</i>	hipotensión ¹ , fenómeno de Raynaud ¹ , manos y pies fríos ¹
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	exacerbación del asma ² , exacerbación de la EPOC ² , tos ¹
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	náuseas ^{1,2} , diarrea ¹ , dispepsia ¹ , sequedad de la boca ¹ , dolor abdominal ¹ , vómitos ¹
<i>Trastorno de la piel y tejido subcutáneo</i>	erupción psoriasiforme ¹ o exacerbación de la psoriasis ¹ , erupción cutánea ¹
<i>Trastorno musculoesquelético y del tejido conjuntivo</i>	mialgia ¹
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	disfunción sexual ¹ , disminución de la libido ¹
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	astenia ^{1,2}
<i>Exploraciones complementarias</i>	valores anómalos de las pruebas de la función hepática ²

¹ Reacciones adversas observadas con timolol

² Reacciones adversas observadas con bimatoprost

Reacciones adversas notificadas con colirios que contienen fosfatos:

Se han notificado muy raramente 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 la prostaglandina

Los análogos de la prostaglandina, incluido bimatoprost, pueden inducir cambios lipodistróficos periorbitales que pueden causar profundización del surco palpebral, ptosis, enoftalmos, retracción del

párpado, involución de la dematocalasis y exposición escleral inferior. Los cambios suelen ser leves y pueden aparecer tan solo un mes después del inicio del tratamiento con Vizimaco, 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 hiperpigmentación o decoloración de la piel periocular y la hipertrichosis. 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 conocen 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 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 sólo 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 es probable que se produzca una sobredosis por vía tópica con Vizimaco ni que se asocie a toxicidades.

Bimatoprost

En caso de ingestión accidental de Vizimaco, puede ser útil la siguiente información: en estudios de dos semanas de duración efectuados en ratas y ratones que recibieron bimatoprost por vía oral, dosis de hasta 100 mg/kg/día no produjeron toxicidad. Expresada como mg/m² la dosis mencionada es como mínimo 70 veces superior a la dosificación que recibiría un niño de 10 kg de peso al ingerir accidentalmente el contenido de un envase de Vizimaco.

Timolol

Los síntomas de una sobredosis sistémica de timolol incluyen: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, dolor de cabeza, vértigo, disnea y paro cardíaco. Un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que timolol no se dializa fácilmente.

Si se produce sobredosis, el tratamiento debería ser sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológico – agentes betabloqueantes – código ATC: S01ED51

Mecanismo de acción

Vizimaco contiene dos principios activos: bimatoprost y timolol. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular (PIO) elevada mediante mecanismos de acción complementarios y el efecto combinado produce una reducción de la PIO adicional en comparación con uno u otro de los dos compuestos administrados individualmente. Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes, tiene un comienzo de acción rápido.

Bimatoprost es un potente principio activo hipotensor 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, denominadas prostamidas. No obstante, todavía no se ha identificado estructuralmente el receptor de prostamida. El mecanismo de acción mediante el que bimatoprost disminuye la presión intraocular en el ser humano es aumentando el drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular e intensificando el drenaje úveo-escleral.

Timolol es un agente bloqueante no selectivo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 que no tiene una actividad simpaticomimética intrínseca, depresora miocárdica directa, o anestésica local (estabilizadora de membrana), significativa. Timolol disminuye la PIO reduciendo la formación de humor acuoso. El mecanismo de acción preciso no está claramente establecido, pero es probable que se produzca una inhibición del aumento en la síntesis de AMP cíclico causada por una estimulación betaadrenérgica endógena.

Efectos clínicos

Un estudio clínico de 12 semanas (doble enmascaramiento, aleatorizado, de grupos paralelos) comparó la eficacia y la seguridad de bimatoprost / timolol 0,3 mg / ml + 5 mg / ml colirio en solución sin conservantes, con bimatoprost / timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución con conservantes, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. Bimatoprost / timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes, logró una eficacia de disminución de la PIO que no era inferior a la que conseguía bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución con conservantes: el límite superior del IC del 95% de la diferencia entre tratamientos estaba dentro del margen predefinido de 1,5 mm Hg en cada punto temporal evaluado (horas 0, 2 y 8) en la semana 12 (para el análisis primario), y también en las semanas 2 y 6, para el cambio medio de la PIO del peor ojo desde el valor basal (la PIO del peor ojo se refiere al ojo con la PIO diurna media más alta al inicio del estudio). De hecho, el límite superior del IC del 95% no superó los 0,14 mm Hg en la semana 12.

Ambos grupos de tratamiento mostraron disminuciones medias estadísticamente y clínicamente significativas desde el inicio en la PIO del peor ojo en todos los puntos temporales de seguimiento a lo largo del estudio ($p < 0,001$). Los cambios promedio de la PIO del peor ojo variaron de -9,16 a -7,98 mm Hg para bimatoprost /timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes, y de -9,03 a -7,72 mm Hg para el bimatoprost / timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución con conservantes a lo largo del estudio de 12 semanas.

Bimatoprost / timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes también logró una eficacia de disminución de la PIO equivalente a bimatoprost / timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución con conservantes, en la PIO media de ambos ojos y del peor ojo en cada punto de tiempo de seguimiento en las semanas 2, 6 y 12.

Según estudios de bimatoprost / timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución con conservantes, el efecto reductor de la PIO de bimatoprost / timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución, no es inferior a la lograda por terapia conjunta de bimatoprost (una vez al día) y timolol (dos veces al día).

Los datos de la literatura existente sobre bimatoprost / timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución con conservantes, sugieren que la dosificación nocturna puede ser más efectiva en la disminución de la PIO que la dosis de la mañana. Sin embargo, se debe considerar la posibilidad de cumplimiento cuando se considera la administración por la mañana o por la noche.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bimatoprost / timolol 0,3 mg/mL + 5 mg/ml colirio en solución sin conservantes, en niños menores de 18 años.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución

Las concentraciones plasmáticas de bimatoprost y timolol se determinaron en un ensayo cruzado que comparaba los tratamientos en monoterapia con el tratamiento con bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución con conservantes, en sujetos sanos. La absorción sistémica de los componentes individuales fue mínima y no se vio afectada por la coadministración en una sola formulación.

En dos estudios de 12 meses de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución con conservantes, en los que se midió la absorción sistémica, no se observó acumulación de ninguno de los dos componentes individuales.

Bimatoprost

Bimatoprost penetra bien la córnea y la esclerótica humanas *in vitro*. Después de la administración ocular, la exposición sistémica a bimatoprost es muy baja, sin que se produzca acumulación a través del tiempo. Tras la administración ocular una vez al día de una gota de colirio de bimatoprost al 0,03% en ambos ojos durante dos semanas, las concentraciones sanguíneas alcanzaron su máximo dentro de los 10 minutos siguientes a la dosificación y bajaron por debajo del límite inferior de detección (0,025 ng/ml) en 1,5 horas después de la aplicación. Los valores medios de $C_{\text{máx}}$ y de $AUC_{0-24 \text{ h}}$ fueron similares en los días 7 y 14, alcanzando aproximadamente 0,08 ng/ml y 0,09 ng•h/ml respectivamente, lo que indica que se alcanzó una concentración estacionaria del medicamento durante la primera semana de la administración ocular.

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

Bimatoprost es lo que se detecta principalmente en la sangre, una vez que entra en la circulación sistémica tras la administración ocular. A continuación sufre procesos de oxidación, N-desetilación y glucuronidación generando una diversidad de metabolitos.

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 eliminada por 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 la aplicación dos veces al día de bimatoprost 0,3 mg/ml, el valor medio de $AUC_{0-24 \text{ h}}$ fue de 0,0634 ng•h/ml de bimatoprost en las personas de edad avanzada (65 años o más); significativamente más alto que el valor de 0,0218 ng•h/ml observado en los adultos jóvenes sanos.

No obstante, este hallazgo no es clínicamente relevante porque la exposición sistémica se mantuvo muy baja en sujetos tanto jóvenes como de edad avanzada, debido a la aplicación ocular. No se observó acumulación del bimatoprost en la sangre a lo largo del tiempo y el perfil de seguridad fue similar en los pacientes jóvenes y en los de mayor edad.

Timolol

Después de la administración ocular de un colirio al 0,5% en seres humanos sujetos a cirugía de cataratas, la concentración máxima de timolol fue de 898 ng/ml en el humor acuoso una hora después de la dosis. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente siendo ampliamente metabolizada en el hígado. La semivida de timolol en plasma es de aproximadamente 4 a 6 horas. Timolol se metaboliza parcialmente en el hígado, y tanto timolol como sus metabolitos se excretan por el riñón. Timolol no se une ampliamente al plasma.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Bimatoprost/timolol 0,3mg/ml + 5mg/ml colirio en solución

Los estudios de toxicidad ocular de dosis repetidas con bimatoprost/timolol 0,3mg/ml + 5mg/ml colirio en solución con conservantes, no mostraron ningún riesgo especial para los seres humanos. El perfil de seguridad ocular y sistémico de los componentes individuales está bien establecido.

Bimatoprost

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, potencial carcinogénico. Los estudios en roedores produjeron aborto específico de la especie a niveles de exposición sistémica 33 a 97 veces superiores a los que se obtienen en seres humanos después de la administración ocular.

En monos a los que se les administró bimatoprost por vía ocular en concentraciones de $\geq 0,03\%$ diariamente durante un año, se produjo un aumento de la pigmentación del iris y efectos perioculares dependientes de la dosis y 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 debido a un aumento de la estimulación de la producción de melanina en los melanocitos y no a un aumento en el número de los mismos. No se han observado cambios funcionales o microscópicos relacionados con los efectos perioculares, y se desconoce el mecanismo de acción por el que se producen los cambios perioculares.

Timolol

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico

Hidrogenofosfato de disodio heptahidrato

Ácido cítrico monohidratado E330

Hidróxido de sodio E524 o/y ácido clorhídrico E507 (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede almacenarse un máximo de 28 días. No requiere condiciones especiales de almacenamiento. Es responsabilidad del paciente respetar los tiempos y condiciones de almacenamiento.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no precisa de condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de almacenamiento después de la primera apertura del medicamento, ver la sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Solución de 3 ml en un 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 un tapón de HDPE blanco.

Tamaños de envase: cajas que contienen 1 o 3 frascos con 3 ml de solución.

Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Junio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 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/>.