

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ecbirio 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 6,83 mg de maleato de timolol).

Cada frasco contiene 3 ml de solución.

Excipiente con efecto conocido: fosfatos.

Cada ml de solución contiene 1,4 mg de fosfatos.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución

Solución transparente e incolora

pH: 6,8 – 7,6

Osmolalidad: 270 – 320 mOsmol/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 son suficientemente sensibles 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 una gota de Ecbirio en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día, administrada bien por la mañana o bien por la noche. Debe administrarse a la misma hora cada día.

Los datos de la literatura médica existentes para bimatoprost/timolol (formulación multidosis) sugieren que la administración por la noche puede ser más eficaz que la administración por la mañana para reducir la PIO. 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 se 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

Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Por lo tanto deberá aplicarse con cautela en el tratamiento de tales pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo para uso ocular.

Cuando se utiliza oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar lugar a un descenso de los efectos secundarios sistémicos y un aumento de la actividad local.

Si se está usando más de un medicamento oftálmico tópico, cada uno debe administrarse al menos con 5 minutos de separación. Las pomadas para los ojos deben administrarse en último lugar.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluidos asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome de disfunción sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, no controlado con marcapasos. Insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiógeno.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como otros medicamentos oftálmicos aplicados por vía tópica, los principios activos (bimatoprost/timolol) de este medicamento se pueden absorber sistémicamente. No se ha observado un aumento de la absorción sistémica de los principios activos individuales con bimatoprost/timolol (formulación multidosis). Debido al componente betaadrenérgico, timolol, pueden ocurrir las mismas reacciones adversas (RA) cardiovasculares, pulmonares y otras, que con los betabloqueantes sistémicos. La incidencia de RA sistémicas tras la administración oftálmica tópica es más baja que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Trastornos cardíacos

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y los que reciben tratamiento para la hipotensión con betabloqueantes deben ser cuidadosamente evaluados y se debe considerar el tratamiento con otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares por si aparecieran signos de empeoramiento de estas enfermedades o de reacciones adversas.

Debido al efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes solo deben administrarse con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco 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 notificado reacciones respiratorias, incluido el fallecimiento debido a broncoespasmo en pacientes con asma, tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con EPOC leve/moderada y solo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial.

Trastornos endocrinos

Los medicamentos bloqueantes betaadrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes que presentan hipoglucemia espontánea o en pacientes que padecen diabetes lábil, porque los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos del hipertiroidismo.

Enfermedades de la córnea

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir la sequedad de los ojos. Se debe tratar con precaución a aquellos pacientes con enfermedad corneal.

Otros betabloqueantes

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del betabloqueo sistémico puede potenciarse cuando timolol se administra a pacientes que ya reciben un 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 antecedentes de reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida con dichos alérgenos y no tener respuesta a la dosis habitual de adrenalina usada para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroideo

Se ha notificado desprendimiento coroidal con la administración de tratamiento supresor del humor acuoso (por ejemplo, timolol, acetazolamida) tras los procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftalmológicas betabloqueantes pueden bloquear los efectos de los betaagonistas sistémicos, por ejemplo, de la adrenalina. Se debe informar al anestesista de si se está administrando timolol al paciente.

Hepáticas

En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática leve o niveles basales anómalos de alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y/o bilirrubina, el colirio con bimatoprost no tuvo reacciones adversas sobre la función hepática durante 24 meses. No hay reacciones adversas conocidas de timolol ocular sobre la función hepática.

Oculares

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes acerca de una posible periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina y de un aumento de la pigmentación del iris, ya que se han observado durante el tratamiento con bimatoprost y bimatoprost/timolol. Algunos de estos cambios pueden ser permanentes y pueden 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 ha notificado edema macular, incluido el edema macular cistoide, con bimatoprost/timolol (formulación multidosis). Por lo tanto, este medicamento debe usarse con precaución en los pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con una cápsula posterior del cristalino desgarrada, 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).

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

Cutáneas

Hay potencial de crecimiento de vello en áreas en las que el medicamento entra en contacto repetidas veces con la superficie de la piel. Por lo que es importante aplicar Ecbirio como se indica y evitar que se caiga en la mejilla u otras áreas de la piel.

Otras afecciones

Bimatoprost/timolol no se ha estudiado en pacientes con enfermedades inflamatorias oculares, glaucoma neovascular, inflamatorio, de ángulo cerrado, congénito o 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 1 dosis de bimatoprost diarias puede disminuir el efecto reductor de la PIO. Los pacientes que usen Ecbirio con otros análogos de la prostaglandina deben monitorizarse por si hubiera cambios en su presión intraocular.

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad de contacto a la plata no deben usar este producto puesto que las gotas dispensadas pueden contener trazas de plata.

Uso en deportistas:

Este medicamento contiene timolol, y se debe advertir a los deportistas que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

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 que den como resultado hipotensión y/o bradicardia marcada cuando la solución de betabloqueantes oftálmicos se administra de forma concomitante con bloqueantes de los canales del calcio, guanetidina, bloqueantes betaadrenérgicos, parasimpatomiméticos, antiarrítmicos (incluida amiodarona) y glucósidos digitálicos por vía oral.

Se ha notificado mayor betabloqueo sistémico (p. ej. menor frecuencia cardiaca, depresión) durante la politerapia 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 hay datos suficientes o éstos son limitados relativos al uso de la combinación fija de bimatoprost/timolol en mujeres embarazadas.

No debe utilizarse este medicamento 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

Estudios epidemiológicos no han revelado efectos malformativos pero sí han mostrado un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino cuando los betabloqueantes se administran por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de betabloqueo (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) en el neonato cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Si bimatoprost/timolol se administra hasta el parto, se debe vigilar cuidadosamente al neonato durante los

primeros días de vida. Estudios en animales con timolol han mostrado toxicidad reproductiva a dosis significativamente más altas que las que se usarían en la práctica clínica (ver sección 5.3).

Lactancia

Timolol

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. No obstante, a dosis terapéuticas de timolol en colirio, no es probable que haya cantidades suficientes presentes 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 en la leche humana pero sí se excreta en la leche de la rata lactante. Este medicamento no debe usarse en las mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de este medicamento sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Como con cualquier tratamiento ocular tópico, si se produce visión borrosa transitoria tras la instilación, el paciente deberá esperar hasta que su visión se normalice antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Bimatoprost/timolol

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas en el estudio clínico que utilizaba una dosis única de bimatoprost/timolol se limitaron a las que ya se habían notificado anteriormente para bimatoprost/timolol (formulación multidosis) o para los principios activos individuales de bimatoprost o timolol. No se han observado nuevas reacciones adversas específicas para bimatoprost/timolol unidosis en los estudios clínicos.

La mayoría de las reacciones adversas comunicadas con bimatoprost/timolol unidosis fueron oculares, de intensidad leve y ninguna fue grave. En función de un estudio de 12 semanas de duración con bimatoprost/timolol unidosis administrado una vez al día, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue la hiperemia conjuntival (en su mayor parte de trazas a leve y considerada de naturaleza no inflamatoria) en aproximadamente el 21 % de pacientes, y llevó a la interrupción en un 1,4 % de pacientes.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 presenta las reacciones adversas que se comunicaron durante estudios clínicos de las formulaciones de bimatoprost/timolol unidosis y bimatoprost/timolol multidosis (dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad) o en el periodo posterior a la comercialización.

La frecuencia de las posibles reacciones adversas enumeradas a continuación se define usando la convención siguiente:

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

Clasificación de Órganos del Sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluidos signos o síntomas de dermatitis alérgica, angioedema, alergia ocular
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuencia no conocida	Insomnio ² , pesadillas ²
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea, mareo ²
	Frecuencia no conocida	Disgeusia ²
<i>Trastornos oculares</i>	Muy frecuentes	Hiperemia conjuntival, Periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina
	Frecuentes	Queratitis punctata, 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 del párpado, dolor ocular, fotofobia, secreción ocular ² , alteración visual ² , prurito en el párpado, 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 palpebral ² , sensación anómala en el ojo ¹ , astenopia, triquiasis ² , hiperpigmentación del iris ² , retracción del párpado ² , cambio de color de las pestañas (oscurecimiento) ¹
	Frecuencia no conocida	Edema macular cistoide ² , hinchazón ocular, visión borrosa ²
<i>Trastornos cardíacos</i>	Frecuencia no conocida	Bradicardia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Rinitis ²
	Poco frecuentes	Disnea
	Frecuencia no conocida	Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente) ² , asma
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Pigmentación palpebral ² , hirsutismo ² , hiperpigmentación de la piel (periocular)
	Frecuencia no conocida	Alopecia ²
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de</i>	Frecuencia no conocida	Fatiga

administración		
----------------	--	--

¹Las reacciones adversas solo se observaron con la formulación de bimatoprost/timolol sin conservantes

²Las reacciones adversas solo se observaron con la formulación de bimatoprost/timolol con conservante (cloruro de benzalconio)

Descripción de acontecimientos adversos seleccionados

Periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina

Los análogos de la prostaglandina, incluido Ecbirio, 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 Ecbirio, 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 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 de hiperpigmentación del iris con bimatoprost 0,1 mg/ml colirio en solución fue del 0,5%. A los 12 meses, la incidencia con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución fue del 1,5% y no aumentó en los tres años siguientes de tratamiento.

Como otros fármacos oftálmicos aplicados por vía tópica, bimatoprost/timolol se absorbe en la circulación sistémica. La absorción del timolol puede causar efectos no deseados como los observados con los betabloqueantes sistémicos. La incidencia de RA al fármaco sistémica tras la administración oftálmica tópica es más baja que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

En la tabla 2 se enumeran las reacciones adversas adicionales que se han observado con cada uno de los principios activos (bimatoprost o timolol), y que pueden ocurrir potencialmente también con bimatoprost/timolol:

Tabla 2

Clasificación de Órganos del Sistema	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Reacciones alérgicas sistémicas incluida reacción anafiláctica ¹
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia ¹
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Depresión ¹ , pérdida de memoria ¹ , alucinación*
<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 , mareo ²

<i>Trastornos oculares</i>	Sensibilidad corneal disminuida ¹ , diplopía ¹ , ptosis ¹ , desprendimiento de coroides tras la cirugía de filtración (ver sección 4.4) ¹ , queratitis ¹ , blefarospasmo ² , hemorragia retiniana ² , uveítis ² , secreción ocular ² , molestia ocular ²
<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 , hipertensión ² , fenómeno de Raynaud ¹ , pies y manos 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 , boca seca ¹ , dolor abdominal ¹ , vómitos ¹
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Erupción psoriasiforme ¹ o exacerbación de la psoriasis ¹ , erupción cutánea ¹ , decoloración de la piel (periocular) ²
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia ¹
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Disfunción sexual ¹ , libido disminuida ¹
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia ^{1,2}
<i>Exploraciones complementarias</i>	Pruebas de función hepática anormales (PHF)

¹ Reacciones adversas observadas con timolol en monoterapia

² Reacciones adversas observadas con bimatoprost en monoterapia

* Reacciones adversas observadas con timolol

Reacciones adversas notificadas en colirios que contienen fosfatos

Se han notificado, de forma muy rara, casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfatos en algunos pacientes con afectación significativa de la córnea.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No es probable que se dé una sobredosis tópica con bimatoprost/timolol o que se asocien con alguna toxicidad.

Bimatoprost

Si bimatoprost/timolol unidosis se ingiera de forma accidental, la siguiente información puede ser de utilidad: en estudios con ratones y ratas con dosis orales de dos semanas, las dosis de bimatoprost de hasta 100 mg/kg/día no produjeron ninguna toxicidad; esto corresponde a un equivalente humano de 8,1 y 16,2 mg/kg, respectivamente. Estas dosis son al menos 7,5 veces superiores que la cantidad de bimatoprost en una dosis accidental de todo el contenido de una caja de bimatoprost/timolol unidosis (90 envases unidosis x 0,4 ml; 36 ml) en un niño de 10 kg [(36 ml*0,3 mg/ml bimatoprost)/10 kg; 1,08 mg/kg].

Timolol

Los síntomas de la sobredosis de timolol sistémica incluyen: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, cefalea, mareo, falta de aliento y paro cardíaco. Un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que timolol no se dializaba con facilidad.

En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos - agentes betabloqueantes, código ATC: S01ED51

Mecanismo de acción

Este medicamento consta de dos principios activos: bimatoprost y timolol. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular (PIO) elevada mediante mecanismos de acción complementarios y el efecto combinado resulta en una reducción de la PIO adicional en comparación con cualquiera de los dos compuestos administrados solos. Bimatoprost/timolol tiene un inicio de la acción rápido.

Bimatoprost es un potente principio activo hipotensivo ocular. Es una prostamida sintética, relacionada estructuralmente con la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) que no actúa a través de ningún receptor de la prostaglandina conocido. Bimatoprost mimetiza de forma selectiva los efectos de unas sustancias biosintetizadas descubiertas recientemente llamadas prostamidas. No obstante, el receptor de la prostamida aún no se ha identificado estructuralmente. El mecanismo de acción por el cual bimatoprost reduce la presión intraocular en el ser humano es incrementando el drenaje del humor acuoso a través del cuerpo 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 simpatomimética intrínseca, depresora directa del miocardio ni anestésica local (estabilizadora de la membrana), significativa. Timolol disminuye la PIO reduciendo la formación del humor acuoso. El mecanismo de acción preciso no se ha establecido claramente, pero la inhibición del aumento de la síntesis del AMP cíclico causado por la estimulación betaadrenérgica endógena es probable.

Efectos clínicos

Un estudio clínico de 12 semanas (con doble enmascaramiento, aleatorizado, de grupos paralelos) comparó la eficacia y la seguridad de bimatoprost/timolol unidosis con bimatoprost/timolol (formulación multidosis) en pacientes con glaucoma u hipertensión ocular. Bimatoprost/timolol unidosis logró una eficacia en la reducción de la PIO no inferior a la de bimatoprost/timolol (formulación multidosis): el límite superior del IC del 95% de la diferencia entre tratamientos estuvo 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 principal), y también en las semanas 2 y 6, para el cambio en la PIO media del peor ojo desde el inicio (la PIO del peor ojo se refiere al ojo con la PIO diurna media más alta). De hecho, el límite superior del IC del 95% no excedió 0,14 mm Hg en la semana 12.

Ambos grupos de tratamiento mostraron descensos medios estadística y clínicamente significativos 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 medios desde el inicio en la PIO inicial del peor ojo osciló de -9,16 a -7,98 mm Hg para el grupo bimatoprost/timolol (unidosis), y -9,03 a -7,72 mm Hg para el grupo de bimatoprost/timolol (formulación multidosis) a lo largo del estudio de 12 semanas.

Bimatoprost/timolol en dosis única también logró una eficacia de reducción de la PIO equivalente a la de bimatoprost/timolol (formulación multidosis) en la PIO ocular promedio y del peor ojo en cada punto temporal de seguimiento en las semanas 2, 6 y 12.

En función de los estudios de bimatoprost/timolol (formulación multidosis), el efecto de reducción de la PIO de bimatoprost/timolol es no inferior al logrado por el tratamiento complementario (una vez al día) y timolol (dos veces al día).

Los datos de la literatura médica existentes para bimatoprost/timolol (formulación multidosis) sugieren que la administración nocturna puede ser más eficaz que la administración matutina para reducir la PIO. No obstante, se debe considerar las probabilidades de cumplimiento al recomendar la administración matutina o nocturna.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bimatoprost/timolol en niños menores de 18 años.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Medicamento bimatoprost/timolol

Las concentraciones plasmáticas de bimatoprost y timolol se determinaron en un estudio cruzado que comparaba los tratamientos en monoterapia con el tratamiento bimatoprost/timolol (formulación multidosis) en sujetos sanos. La absorción sistémica de los componentes individuales fue mínima y no estuvo afectada por la coadministración en una formulación individual.

En dos estudios de 12 meses de bimatoprost/timolol (formulación multidosis) en los que se midió la absorción sistémica, no se observó acumulación de ninguno de los componentes individuales.

Bimatoprost

Bimatoprost penetra bien en la córnea y la esclerótica humanas *in vitro*. Tras la administración ocular, la exposición sistémica de bimatoprost es muy baja sin acumulación con el tiempo. Tras una administración ocular diaria de una gota de bimatoprost al 0,03% en ambos ojos durante dos semanas, las concentraciones sanguíneas alcanzaron el valor máximo en los 10 minutos tras la administración y descendieron por debajo del límite inferior de detección (0,025 ng/ml) en las 1,5 horas tras la administración. Los valores medios de $C_{máx}$ y ABC_{0-24h} 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 logró una concentración del medicamento estacionaria durante la primera semana de la administración ocular.

Bimatoprost se distribuye moderadamente en los tejidos corporales y el volumen de distribución sistémico en humanos en situación de equilibrio fue de 0,67 l/kg. En la sangre humana, bimatoprost reside principalmente en el plasma. La unión a la proteína plasmática de bimatoprost es de aproximadamente el 88%.

Bimatoprost es la principal especie circulante en la sangre una vez que alcanza la circulación sistémica tras la administración ocular. Después, bimatoprost sufre oxidación, N-desmetilación y glucuronidación para formar una variedad diversa de metabolitos.

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

Características en pacientes de edad avanzada

Tras la administración dos veces al día de bimatoprost 0,3 mg/ml, el valor medio del ABC_{0-24h} de 0,0634 ng•h/ml de bimatoprost en las pacientes de edad avanzada (sujetos 65 años o más) fue significativamente más alto que los 0,0218 ng•h/ml observados en adultos jóvenes sanos. No obstante, este hallazgo no es clínicamente relevante porque la exposición sistémica se mantuvo muy baja en sujetos tanto jóvenes como mayores de edad, debido a la aplicación ocular. No hubo acumulación de bimatoprost en la sangre con el tiempo y el perfil de seguridad fue similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes.

Timolol

Tras la administración ocular de un 0,5% en colirio en solución en humanos que iban a someterse a cirugía de cataratas, la concentración máxima de timolol fue de 898 ng/ml en el humor acuoso una hora tras la dosis. Parte de la dosis se absorbe de forma sistémica y se metaboliza en gran parte en el hígado. La semivida de timolol en plasma es de unas 4 a 6 horas. Timolol es metabolizado parcialmente por el hígado, y timolol y sus metabolitos son excretados por el riñón. Timolol no se une de forma significativa al plasma.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Medicamento bimatoprost/timolol

Los estudios de toxicidad ocular con dosis repetidas sobre bimatoprost/timolol (formulación multidosis) no mostraron un peligro especial para los humanos. El perfil de seguridad ocular y sistémica de los componentes individuales está bien establecido.

Bimatoprost

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios en roedores produjeron abortos en especies específicas a niveles de exposición sistémica de 33 a 97 veces los obtenidos en humanos tras la administración ocular.

En monos a los que se les administró concentraciones oculares de bimatoprost de $\geq 0,03\%$ diariamente por un año, tuvieron 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 estar causado por el aumento de la 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 ni microscópicos relacionados con los efectos perioculares, y se desconoce el mecanismo de acción de los cambios perioculares.

Timolol

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de sodio dodecahidrato

Ácido cítrico monohidrato

Cloruro de sódico

Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, diluido (para ajuste del pH)

Agua para inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Antes de la apertura: 2 años

Tras la apertura del frasco: conservar durante 90 días a una temperatura por debajo de 25°C.

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 90 días a $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede almacenarse durante un máximo de 90 días por debajo de 25°C . Otros tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de LDPE blanco (5 ml) con 3 ml de solución con un aplicador cuentagotas de HDPE multidosis y una tapa roscada de HDPE con precinto de seguridad.

El aplicador cuentagotas tiene un sistema de válvula de silicona que evita el reflujo de líquido contaminado hacia el frasco y permite la entrada de aire filtrado.

Tamaños de envases:

Cajas que contienen 1 o 3 frascos de 3 ml de solución cada uno.

Puede que solamente 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

SIFI S.p.A.
Via Ercole Patti 36
95025 Aci Sant'Antonio (CT)
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85009

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

Abril 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es