

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bimatoprost Apotex 0,1mg/ml colirio en solución

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 0,1mg de bimatoprost. Cada gota contiene 3 microgramos de bimatoprost.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Un ml de solución contiene 0,2 mg de cloruro de benzalconio

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución clara, de incolora a ligeramente amarilla y aproximadamente pH 7,3 y osmolaridad 300 mOsmoles/Kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

.

#### Posología

La dosis recomendada es de una gota en el ojo(s) afectado(s), administrada una vez al día por la noche. La dosis no debe exceder de una vez al día porque una mayor frecuencia de administración, puede disminuir su efecto reductor de la presión intraocular.

#### *Población pediátrica:*

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

#### Pacientes con función hepática o renal disminuida:

No se ha estudiado bimatoprost en pacientes con función renal disminuida o con disminución de moderada a grave de la función hepática, por lo tanto, debe aplicarse 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 período de 24 meses.

## Forma de administración

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

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Bimatoprost Apotex 0,1 mg/ml está contraindicado en pacientes en los que se ha sospechado una reacción adversa previa al cloruro de benzalconio que les ha obligado a interrumpir su administración.

### **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 crecimiento de las pestañas, un oscurecimiento de la piel de los párpados 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 pueden dar lugar a diferencias de aspecto entre los ojos cuando el tratamiento se aplica sólo a uno de ellos. 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% (ver sección 4.8, Tabla 2) y no aumentó en los tres años siguientes de tratamiento. Se ha observado que la pigmentación del tejido periorbital resulta reversible en algunos pacientes.

De forma poco frecuente ( $=1/1000$  a  $<1/100$ ) se han notificado casos de edema macular cistoide tras el tratamiento con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución. Por ese motivo, bimatoprost debe ser usado con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (por ejemplo pacientes afáquicos, pacientes pseudoafáquicos con desgarro de la cápsula posterior del cristalino).

En raras ocasiones se han notificado espontáneamente casos de reactivación de infiltrados corneales o infecciones oculares previas con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución. Bimatoprost debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de infecciones oculares víricas significativas (por ejemplo, herpes simple) o uveítis / iritis.

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

#### Trastornos cutáneos

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

#### Trastornos respiratorios

Bimatoprost no ha sido estudiado 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 de 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

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

Bimatoprost Apotex 0,1 mg/ml contiene cloruro de benzalconio (200 ppm) como conservante, que puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas. También puede aparecer irritación y decoloración de las lentes de contacto blandas debido a la presencia de cloruro de benzalconio. Deben retirarse las lentes de contacto antes de cada instilación, pudiendo volver a colocarlas 15 minutos después de su administración.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio, usado normalmente como conservante en productos oftálmicos, puede provocar una queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Puesto que Bimatoprost Apotex 0,1 mg/ml contiene cloruro de benzalconio a 200 ppm (cuatro veces la concentración de bimatoprost 0,3 mg/ml colirio), debe ser usado con precaución en pacientes con ojo seco, en pacientes cuya córnea pueda estar comprometida y en pacientes que usen varios colirios que contengan cloruro de benzalconio (BAK). Además, la monitorización es necesaria en los pacientes que lo usan durante periodos prolongados.

Se han notificado raramente casos de queratitis bacteriana asociados con el uso de envases multidosis de productos tópicos oftálmicos. Estos envases habrían sido contaminados involuntariamente por los pacientes que, en la mayor parte de los casos, sufrían una enfermedad ocular concurrente. Los pacientes con alteración de la superficie epitelial ocular presentan un mayor riesgo de desarrollar queratitis bacteriana.

Se indicará a los pacientes que eviten que el gotero entre en contacto con el ojo o con las estructuras circundantes a fin de evitar lesiones oculares y la contaminación de la solución.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

No 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 estudios clínicos se ha aplicado bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución concomitantemente con diversos agentes betabloqueantes oftálmicos sin que se hayan observado interacciones medicamentosas.

No se ha evaluado el uso concomitante de bimatoprost con otros agentes antiglaucomatosos distintos a los betabloqueantes en la terapia combinada del glaucoma.

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

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

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

Bimatoprost no se debe aplicar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario hacerlo.

##### Lactancia

Se desconoce si bimatoprost se excreta en la leche materna. Los estudios con animales han demostrado la excreción de bimatoprost en la leche materna. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o el tratamiento con bimatoprost, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento 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 todos los medicamentos oculares, si el paciente presenta visión borrosa transitoria inmediatamente después de la aplicación del colirio, debe esperar hasta que se aclare su visión antes de conducir o de utilizar maquinaria.

#### 4.8. Reacciones adversas

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

- Crecimiento de las pestañas hasta en un 45% durante el primer año disminuyendo la incidencia de nuevos casos al 7% a los 2 años y al 2% a los 3 años.
- Hiperemia conjuntival (del orden de traza a leve, y se piensa que no es de origen inflamatorio) hasta en un 44% durante el primer año disminuyendo la incidencia de nuevos casos al 13% a los 2 años y al 12% a los 3 años.
- Picor de ojos hasta en un 14% de los pacientes durante el primer año disminuyendo la incidencia de nuevos casos al 3% a los 2 años y al 0% a los 3 años. Menos del 9% de los pacientes abandonaron por presentar reacciones adversas durante el primer año siendo la incidencia de abandono de pacientes adicionales del 3% a los 2 y 3 años.

Durante los ensayos clínicos con bimatoprost o en el periodo tras la comercialización, se notificaron las siguientes reacciones adversas. La mayoría fueron oculares, leves y ninguna fue grave.

Las reacciones adversas muy frecuentes (= 1/10); frecuentes (= 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (= 1/1000 a < 1/100); raras (de = 1/10 000 a < 1/1000); muy raras (< 1/10 000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) se presentan en la Tabla 1 según el sistema de clasificación de órganos por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias.

Tabla 1

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | Reacción adversa |
|-------------------------------------|------------|------------------|
| Trastornos del sistema nervioso     | frecuentes | cefalea          |

|  |                 |   |
|--|-----------------|---|
|  | poco frecuentes | vértigo   |
| <i>Trastornos oculares</i>                                 | muy frecuentes  | hiperemia conjuntival, picor de ojos, crecimiento de las pestañas   |
|  | frecuentes      | queratitis punctata superficial, erosión corneal, ardor ocular, irritación ocular, conjuntivitis alérgica, blefaritis, empeoramiento de la agudeza visual, astenopía, edema conjuntival, sensación de cuerpo extraño, sequedad ocular, dolor ocular, fotofobia, lagrimeo, secreción ocular, alteración de la visión/visión borrosa, aumento de la pigmentación del iris, oscurecimiento de las pestañas, eritema palpebral, prurito palpebral |
|  | poco frecuentes | hemorragia retiniana, uveítis, edema macular cistoide, iritis, blefaroespasma, retracción palpebral, eritema periorbital, edema palpebral   |
|  | no conocida     | cambios en los párpados incluyendo profundización del surco del párpado   |
| <i>Trastornos vasculares</i>                               | frecuentes      | hipertensión  |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>                       | poco frecuentes | nauseas   |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | no conocida     | asma, exacerbación del asma, exacerbación de la EPOC y disnea.  |

|  |                 |  |
|--|-----------------|--|
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>                     | frecuentes      | pigmentación de la piel periocular   |
|  | poco frecuentes | hirsutismo   |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | poco frecuentes | astenia  |
| <i>Exploraciones complementarias</i>                                     | frecuentes      | valores anómalos de las pruebas de función hepática  |
| <i>Trastornos del sistema inmune</i>                                     | no conocida     | Reacción de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica |

Reacciones adversas notificadas con colirios que contienen fosfato:

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

#### 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](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis y no es probable que ésta se produzca tras su administración ocular.

Si llegara a producirse una sobredosificación, el tratamiento debe ser sintomático y dirigido al mantenimiento de las funciones vitales. En caso de ingestión accidental de bimatoprost, puede ser útil la siguiente información: En estudios de dos semanas de duración efectuados en ratas y ratones que recibieron el medicamento por vía oral, dosis de hasta 100 mg/kg/día no produjeron toxicidad. Expresada como mg/m<sup>2</sup> la dosis mencionada es como mínimo 210 veces superior a la dosificación que recibiría un niño de 10 kg de peso al ingerir accidentalmente el contenido de un envase de Bimatoprost Apotex 0,1 mg/ml colirio en solución.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

El bimatoprost disminuye la presión intraocular en seres humanos porque aumenta el drenaje del humor acuoso a través del cuerpo trabecular e intensifica el drenaje úveo-escleral.

### Efectos Farmacodinámicos

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 prolonga como mínimo durante 24 horas.

El bimatoprost es un potente agente hipotensor ocular. Es una prostamida sintética, estructuralmente relacionada con la prostaglandina F2a (PGF2a), que no actúa a través de ningún receptor de prostaglandinas conocido. El bimatoprost ejerce selectivamente los efectos de unas sustancias biosintetizadas, recientemente descubiertas, llamadas prostamidas. No obstante, todavía no se ha identificado estructuralmente el receptor de prostamida.

### Eficacia clínica y seguridad

Durante un estudio piloto de 12 meses de duración con bimatoprost 0,1 mg/ml colirio en solución en adultos, los valores medios medidos de la PIO diurna en todas las visitas realizadas durante los 12 meses del estudio no difirieron en más de 1,1 mmHg a lo largo del día y nunca superaron los 17,7 mmHg.

Bimatoprost Apotex 0,1 mg/ml colirio en solución contiene BAK a una concentración de 200 ppm.

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

En los ensayos clínicos, no se han observado efectos clínicamente relevantes sobre la frecuencia cardíaca ni sobre la presión arterial.

### Población pediátrica

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

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

El bimatoprost penetra bien en la córnea y en la esclera humanas in vitro. Después de la administración ocular en adultos, la exposición sistémica al bimatoprost es muy baja, sin que se produzca acumulación a través del tiempo. Tras la administración una vez al día de una gota de colirio de bimatoprost 0.3 mg/ml en ambos ojos durante dos semanas, las concentraciones sanguíneas alcanzaron su máximo dentro de los 10 minutos siguientes a la dosificación y bajaron hasta alcanzar el límite inferior de detección (0,025 ng/ml) en 1,5 horas después de la aplicación. Los valores medios de  $C_{máx}$  y de AUC0-24 horas fueron similares en los días 7 y 14, alcanzando 0,08 ng/ml y 0,09 ng•h/ml respectivamente, lo que indica que se alcanzó una concentración estacionaria de bimatoprost durante la primera semana de administración.

### Distribución

El 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, el bimatoprost permanece principalmente en el plasma. Su unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 88%.

### Biotransformación

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

## Eliminación

El bimatoprost se elimina principalmente por excreción renal. Hasta un 67% de una dosis intravenosa administrada a voluntarios sanos se excretó por la orina. Un 25% fue eliminado 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 aplicar bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución dos veces al día, el valor medio de AUC<sub>0-24</sub> horas fue de 0,0634 ng•h/ml 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 fue muy baja tanto en los jóvenes como en los ancianos, 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 más jóvenes y en los de mayor edad.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Únicamente se observaron reacciones en los ensayos no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

En monos a los que se les administró bimatoprost por vía ocular en concentraciones de = 0,3 mg/ml diariamente durante un año, se produjo un aumento de la pigmentación del iris y efectos perioculares dosis dependientes reversibles caracterizados por una prominencia del surco superior y/o inferior y un ensanchamiento de la hendidura palpebral. El aumento de la pigmentación del iris parece ser 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 por el cual se originan los cambios perioculares.

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de benzalconio

Cloruro sódico

Fosfato sódico dibásico heptahidratado (E-339)

Ácido cítrico monohidratado (E-330)

Ácido clorhídrico (E-507) o hidróxido de sodio (E-524) (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años.

4 semanas después de la primera apertura.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30°C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Bimatoprost Apotex 0,1 mg/ml colirio en solución se presenta en un frasco blanco opaco de polipropileno, con un gotero de polipropileno translúcido y con tapón turquesa de rosca de polipropileno con cierre de seguridad. Cada frasco tiene un volumen de llenado de 3 ml.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Apotex Europe, B.V.  
Archimedesweg 2,  
2333 CN Leiden  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Noviembre 2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2019