

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bimatoprost / Timolol Biogaran 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:

Cada ml de solución contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Colirio en solución.

Solución incolora a ligeramente amarilla.

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

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

La dosis recomendada es de una gota de Bimatoprost / Timolol Biogaran 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 Bimatoprost / Timolol Biogaran sugieren que administrarlo por la noche puede ser más eficaz para reducir la PIO que administrarlo 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 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

Bimatoprost / Timolol Biogaran 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 la seguridad y eficacia de Bimatoprost / Timolol Biogaran en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Si se ha de utilizar más de un medicamento oftálmico tópico, cada uno de ellos debe instilarse con un intervalo 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.

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 Bimatoprost / Timolol Biogaran pueden absorberse sistémicamente. No se ha observado ningún aumento de la absorción sistémica de los principios activos individuales. Debido al componente beta- adrenérgico, timolol, pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo, que los observados 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.

Bimatoprost / Timolol Biogaran 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 a los 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 atopia o de reacción anafiláctica grave pueden presentar reacciones más fuertes por la exposición repetida a tales alérgenos o puede que no respondan a la dosis usual de adrenalina que se utiliza para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroidal

Se ha notificado desprendimiento coroidal con la administración de tratamiento supresor acuoso (p. ej., timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica

Los betabloqueantes oftalmológicos 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 que se produzca crecimiento de las pestañas, un oscurecimiento de la piel de los párpados o periocular y un aumento de la pigmentación marrón del iris, ya que se han observado estos cambios durante el tratamiento con bimatoprost y Bimatoprost / Timolol Biogaran . El aumento de la pigmentación del iris puede ser permanente y puede dar lugar a diferencias de aspecto entre los ojos cuando el tratamiento se aplica sólo a uno de ellos.

Después de la interrupción de Bimatoprost / Timolol Biogaran , puede ser permanente la pigmentación del iris. A los 12 meses de tratamiento con Bimatoprost / Timolol Biogaran , la incidencia de pigmentación del iris fue del 0,2%. A los 12 meses de tratamiento con el colirio de bimatoprost solo, la incidencia fue del 1,5% sin que aumentara después de un tratamiento de 3 años. El cambio de pigmentación se debe a un mayor contenido de melanina en los melanocitos, más que a un aumento del número de éstos. Se desconocen los efectos a largo plazo de una mayor pigmentación del iris. Los cambios en el color del iris observados con la administración de bimatoprost oftálmico pueden pasar desapercibidos durante varios meses o años. No parece que los nevus ni las pecas del iris se vean afectados por el tratamiento. Se ha notificado que la pigmentación del tejido periorbital resulta reversible en algunos pacientes.

Se han notificado casos de edema macular, incluido el edema macular cistoide, con Bimatoprost / Timolol Biogaran . Por lo tanto, Bimatoprost / Timolol Biogaran 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).

Bimatoprost / Timolol Biogaran 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 Biogaran, por lo que es importante aplicar Bimatoprost / Timolol Biogaran como se indica y evitar su contacto con la mejilla y otras zonas de la piel.

Excipientes

El conservante en Bimatoprost / Timolol Biogaran, cloruro de benzalconio, puede causar irritación ocular. Se deben retirar las lentes de contacto antes de la aplicación, dejando al menos un intervalo de 15 minutos antes de volverlas a insertar. Se sabe que el cloruro de benzalconio altera el color de las lentes de contacto blandas. Debe evitarse el contacto con las lentes de contacto blandas.

Se ha comunicado que el cloruro de benzalconio provoca queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Por lo que se requiere controlar a los pacientes que reciben tratamiento frecuente o prolongado con Bimatoprost / Timolol Biogaran y que padezcan de ojo seco o tengan la córnea comprometida.

Otras afecciones

Bimatoprost / Timolol Biogaran 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/l 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 Bimatoprost / Timolol Biogaran con otros análogos de las prostaglandinas, a fin de detectar cambios en su presión intraocular.

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 por vía oral.

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

No debe utilizarse Bimatoprost / Timolol Biogaran 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 Bimatoprost / Timolol Biogaran 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, en 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. Bimatoprost / Timolol Biogaran no debería utilizarse por mujeres en el período de lactancia.

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de Bimatoprost / Timolol Biogaran sobre la fertilidad en seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bimatoprost / Timolol Biogaran 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 Biogaran

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos que utilizan Bimatoprost / Timolol Biogaran se limitaron a las notificadas previamente para cada uno de los principios activos bimatoprost y timolol. No se han observado nuevas reacciones adversas específicas para Bimatoprost / Timolol Biogaran en los ensayos clínicos.

La mayor parte de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos que utilizaban Bimatoprost / Timolol Biogaran fueron oculares, de intensidad leve y ninguna de ellas fue grave. Basándose en los datos clínicos de 12 meses, la reacción adversa comunicada con más frecuencia fue hiperemia conjuntival (principalmente del orden de traza a leve, y se piensa que no es de origen inflamatorio) en aproximadamente un 26% de los pacientes y condujo a la discontinuación en un 1,5% de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 figuran las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con todas las formulaciones de bimatoprost / timolol (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 de 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, pesadillas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	cefalea, mareo
	No conocida	Disgeusia
	Muy frecuentes	hiperemia conjuntival
	Frecuentes	queratitis punctata, erosión corneal, sensación de ardor, irritación de la conjuntiva, prurito ocular, sensación de escozor en el ojo, sensación de cuerpo extraño, sequedad de los ojos, eritema palpebral, dolor ocular, fotofobia, secreción ocular, alteración de la visión, prurito palpebral, empeoramiento de la agudeza visual, blefaritis, edema palpebral, irritación ocular, aumento del lagrimeo, crecimiento de las pestañas
	Poco frecuentes	Iritis, edema conjuntival, dolor de los párpados, sensación anómala en el ojo, astenopía, triquiasis, hiperpigmentación del iris, surco parpebral más profundo, retracción del párpado, decoloración de las pestañas (oscurecimiento)
	No conocida	edema macular cistoide, inflamación de los ojos, visión borrosa

<i>Trastornos cardiacos</i>	No conocida	bradicardia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	rinitis
	Poco frecuentes	disnea
	No conocida	broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), asma
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	pigmentación palpebral, hirsutismo, hiperpigmentación de la piel (periocular)
	No conocida	alopecia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	No conocida	fatiga

Al igual que sucede con otros medicamentos oftálmicos tópicos, bimatoprost/timolol se absorbe en la circulación sistémica. La absorción de timolol puede provocar reacciones adversas 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 Bimatoprost / Timolol Biogaran y que se enumeran a continuación en la tabla 2:

Tabla 2

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	reacciones alérgicas sistémicas, incluida anafilaxis ¹
<i>Trastornos metabólicos y de la nutrición</i>	hipoglucemia ¹
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	depresión ¹ , pérdida de memoria 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 coroidal después de cirugía de filtración (ver sección 4.4) ¹ , queratitis ¹ , blefaroespasma ² , hemorragia retiniana ² , uveítis ²
<i>Trastornos cardiacos</i>	bloqueo auriculoventricular ¹ , paro cardíaco ¹ , arritmia ¹ , insuficiencia cardíaca ¹ , insuficiencia cardíaca congestiva ¹ , dolor en el pecho ¹ , palpitaciones ¹ , edema ¹
<i>Trastornos vasculares</i>	hipotensión ¹ , hipertensión ² , 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>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	erupción psoriasiforme ¹ o exacerbación de la psoriasis ¹ , erupción cutánea ¹

<i>Trastornos musculoesqueléticos 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 la monoterapia con timolol

² Reacciones adversas observadas con la monoterapia con bimatoprost

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.

4.9 Sobredosis

No es probable que se produzca una sobredosis por vía tópica con Bimatoprost / Timolol Biogaran ni que se asocie a toxicidades.

Bimatoprost

En caso de ingestión accidental de Bimatoprost / Timolol Biogaran, 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 Bimatoprost / Timolol Biogaran.

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

Bimatoprost / Timolol Biogaran 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 solos. Bimatoprost / Timolol Biogaran tiene un comienzo de acción rápido.

El 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. El 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 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 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 causado por una estimulación betaadrenérgica endógena.

Efectos clínicos

El efecto reductor de la PIO de Bimatoprost / Timolol Biogaran no es inferior al que se obtiene con una terapia conjunta de bimatoprost (una vez al día) y timolol (dos veces al día).

Los datos publicados sobre bimatoprost / timolol sugieren que administrarlo por la noche puede ser más eficaz para reducir la PIO que administrarlo 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.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Bimatoprost / Timolol Biogaran en niños de entre 0 y 18 años de edad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Bimatoprost / Timolol Biogaran

Las concentraciones plasmáticas de bimatoprost y timolol se determinaron en un ensayo cruzado que comparaba los tratamientos en monoterapia con Bimatoprost / Timolol Biogaran 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, en los que se midió la absorción sistémica, no se observó acumulación de ninguno de los dos componentes individuales.

Bimatoprost

El bimatoprost penetra bien la córnea y la esclerótica humanas *in vitro*. Después de la administración ocular, la exposición sistémica al 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% a 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.

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%.

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

El bimatoprost se elimina principalmente por excreción renal. Hasta un 67% de una dosis intravenosa administrada a voluntarios sanos se excretó por la orina. Un 25% de la dosis fue 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, el valor medio de AUC_{0-24h} 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 el timolol como sus metabolitos se excretan por el riñón. Timolol no se une ampliamente al plasma.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Bimatoprost / Timolol Biogaran

Los estudios de toxicidad ocular de dosis repetidas con Bimatoprost / Timolol Biogaran 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 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

Fosfato disódico anhidro
Cloruro de benzalconio
Cloruro sódico
Ácido cítrico monohidratado
Ácido clorhídrico
Hidróxido de sodio
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses
Periodo de validez una vez abierto: 4 semanas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no precisa de condiciones especiales de conservación.
Una vez abierto : No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de baja densidad de color blanco opaco, con tapón de rosca de poliestireno. Cada frasco tiene un volumen de llenado de 3 ml.

Están disponibles las siguientes presentaciones: embalaje que contiene 1 o 3 envases de 3 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES
FRANCE

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2018