

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mililitro de solución contiene 0,3 mg de bimatoprost y 5 mg de timolol (en forma de 6,8 mg de maleato de timolol).

Excipiente(s) con efecto conocido

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

Cada mililitro de solución contiene 0,95 mg de fosfatos.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución transparente, incolora o 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 con respuesta insuficiente a betabloqueantes tópicos o a análogos de las prostaglandinas.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

La dosis recomendada es de una gota de este medicamento en el ojo o los ojos afectados una vez al día, administrada por la mañana o por la noche. Debe administrarse a la misma hora todos los días.

Los datos publicados para bimatoprost + timolol sugieren que la administración nocturna puede ser más eficaz para reducir la PIO que la administración matutina. Sin embargo, al considerar la administración por la mañana o por la noche se debe tener en cuenta la probabilidad de cumplimiento terapéutico (ver sección 5.1).

Si se omite una dosis, el tratamiento debe continuar con la dosis siguiente prevista. La dosis no debe superar una gota en el ojo(s) afectado(s) al día.

Insuficiencia renal y hepática

Bimatoprost + timolol no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Por consiguiente, se recomienda cautela al tratar a estos pacientes.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oftálmica.

Si se ha de utilizar más de un medicamento oftálmico tópico, debe dejarse un intervalo de al menos 5 minutos entre cada uno de ellos.

Si se aplica oclusión nasolacrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, disminuye la absorción sistémica. Esto puede reducir los efectos secundarios sistémicos y aumentar la actividad local.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluidos el asma bronquial o los antecedentes de asma bronquial y la 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

Como ocurre con otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, los principios activos (timolol y bimatoprost) pueden absorberse sistémicamente. No se ha observado potenciación de la absorción sistémica de los principios activos individuales. Debido a la presencia del componente betaadrenérgico timolol, pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo observadas con betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración oftálmica tópica es menor que con la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver la sección 4.2.

Trastornos cardíacos

Se debe evaluar críticamente a los pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal o insuficiencia cardíaca) y en tratamiento hipotensor con betabloqueantes y considerar el uso de otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares para detectar signos de deterioro de estas afecciones y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes deben administrarse con cautela a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Trastornos vasculares

Se debe tratar con cautela a los pacientes con trastornos o alteraciones graves de la circulación periférica (formas graves de la enfermedad de Raynaud o del síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios

Se han notificado reacciones respiratorias, incluida la muerte por broncoespasmo, en pacientes con asma tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Este medicamento debe utilizarse con cautela en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y solo si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Trastornos endocrinos

Los bloqueantes betaadrenérgicos deben administrarse con cautela a pacientes expuestos a hipoglucemia espontánea o con diabetes lábil, ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Enfermedades corneales

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Es preciso tratar con cautela a los pacientes con enfermedades corneales.

Otros betabloqueantes

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del bloqueo beta sistémico pueden potenciarse cuando se administra timolol a pacientes que ya reciben un betabloqueante sistémico. Hay que vigilar atentamente la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos betabloqueantes tópicos (ver sección 4.5).

Reacciones anafilácticas

Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a tales alérgenos y no responder a la dosis habitual de adrenalina administrada para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroideo

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

Anestesia quirúrgica

Los betabloqueantes oftálmicos pueden bloquear los efectos sistémicos de los agonistas β , como la adrenalina. Debe informarse al anestesista si el paciente esté recibiendo timolol.

Reacciones hepáticas

En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática leve o valores basales anormales de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y/o bilirrubina, el bimatoprost no provocó ninguna reacción adversa sobre la función hepática durante 24 meses. No se conocen reacciones adversas para la función hepática causadas por el timolol ocular.

Reacciones oculares

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar al paciente de la posibilidad de crecimiento de las pestañas, oscurecimiento del párpado o de la piel periocular y aumento de la pigmentación del iris marrón, efectos que se han observado durante el tratamiento con bimatoprost y bimatoprost + timolol. Es probable que el aumento de la pigmentación del iris sea permanente, y puede dar lugar a diferencias entre los ojos si sólo se trata uno de ellos. La pigmentación del iris puede perdurar después de la suspensión de bimatoprost + timolol. Después de 12 meses de tratamiento con bimatoprost + timolol, la incidencia de pigmentación del iris ha sido del 0,2 %. Después de 12 meses de tratamiento con un colirio que solo contenía bimatoprost, la incidencia fue del 1,5 % y no aumentó después de 3 años de tratamiento. El cambio de pigmentación se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos, no a un aumento del número de melanocitos. Se desconocen los efectos a largo plazo del incremento de la pigmentación del iris. Los cambios de la coloración del iris debidos a la administración oftálmica de bimatoprost pueden pasar inadvertidos durante meses o años. Parece que el tratamiento no afecta ni a los nevos ni a las pecas del iris. Se ha notificado que la pigmentación de los tejidos periorbitales es reversible en algunos pacientes.

Se ha notificado edema macular, incluido edema macular cistoide, con bimatoprost + timolol. Por consiguiente, este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con desgarro de la cápsula posterior del cristalino o con factores de riesgo conocidos de edema macular (p. ej., cirugía intraocular, oclusiones de la vena retiniana, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (p. ej., uveítis), ya que la inflamación puede exacerbarse.

Reacciones cutáneas

Puede producirse crecimiento piloso en las zonas de la piel expuestas reiteradamente a la solución de bimatoprost + timolol. Por tanto, es importante aplicar este medicamento siguiendo las instrucciones y evitar que se extienda por la mejilla o por otras zonas de la piel.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio en cada ml de solución. El cloruro de benzalconio puede producir irritación ocular y alterar el color de las lentes de contacto blandas. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y que esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por el cloruro de benzalconio. Puesto que este medicamento contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que padezcan ojo seco y que utilicen el producto con frecuencia o durante periodos prolongados; o en aquellas condiciones en las que la córnea esté comprometida.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

Otras afecciones

Bimatoprost + timolol no se ha estudiado en pacientes con trastornos oculares inflamatorios, 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 de bimatoprost al día puede disminuir el efecto reductor de la PIO. Debe vigilarse a los pacientes que usen este medicamento con otros análogos de las prostaglandinas para detectar cambios en la presión intraocular.

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 de interacciones específicos con la combinación fija de bimatoprost y timolol.

Podrían producirse efectos aditivos con resultado de hipotensión y/o bradicardia pronunciada cuando se administra una solución oftálmica de betabloqueantes junto con antagonistas orales de los canales del calcio, guanetidina, betabloqueantes, parasimpaticomiméticos, antiarrítmicos (incluida la amiodarona) y glucósidos digitálicos.

Durante el tratamiento combinado con inhibidores del sistema CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol se ha notificado aumento del bloqueo beta sistémico (disminución de la frecuencia cardíaca, depresión).

Ocasionalmente se ha descrito midriasis durante el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de la combinación fija de bimatoprost y timolol en mujeres embarazadas. Este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver la sección 4.2.

Bimatoprost

No hay datos clínicos suficientes de exposición durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva a dosis elevadas tóxicas para la madre (ver sección 5.3).

Timolol

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformaciones, pero sí han demostrado un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado en el neonato signos y síntomas de bloqueo beta (p. ej., bradicardia, hipotensión, dificultades respiratorias e hipoglucemia) cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Si se administra este medicamento hasta el parto, debe mantenerse al neonato en observación estrecha durante los primeros días de vida. Los estudios en animales con timolol han mostrado que se produce toxicidad reproductiva a dosis significativamente superiores a 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 las dosis terapéuticas de timolol en colirio no es probable que llegue a la leche materna una cantidad suficiente para causar síntomas clínicos de bloqueo beta en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Bimatoprost

Se desconoce si bimatoprost se excreta en la leche materna humana, pero sí se excreta en la leche de la rata lactante. Las mujeres que estén dando el pecho no deben usar este medicamento .

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de bimatoprost + timolol sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bimatoprost + timolol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Como ocurre con cualquier tratamiento ocular, si se produce visión borrosa pasajera en el momento de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con bimatoprost + timolol se limitaron a las notificadas anteriormente con cualquiera de los principios activos bimatoprost y timolol por separado. No se han observado nuevas reacciones adversas específicas de la combinación bimatoprost + timolol en los estudios clínicos.

La mayoría de las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos con bimatoprost + timolol fueron oculares y de intensidad leve, y ninguna fue grave. Según los datos clínicos de 12 meses, la reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hiperemia conjuntival (en su mayor parte entre mínima y leve y de naturaleza considerada no inflamatoria); afectó a aproximadamente el 26 % de los pacientes y motivó la suspensión del tratamiento en el 1,5 %.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 1 recoge las reacciones adversas notificadas durante estudios clínicos o en el período posterior a la comercialización con todas las formulaciones de bimatoprost + timolol (multidosis y unidosis) (dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad).

La frecuencia de las posibles reacciones adversas recogidas a continuación se define utilizando la siguiente convención:

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>	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 , pesadilla ²
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	cefalea
	Frecuencia no conocida	Disgeusia ² , mareo
<i>Trastornos oculares</i>	Muy frecuentes	hiperemia conjuntival
	Frecuentes	queratitis puntiforme, erosión corneal ² , sensación de ardor ² , irritación conjuntival ¹ , prurito en el ojo, sensación de escozor en el ojo ² , sensación de cuerpo extraño, ojo seco, eritema del párpado, dolor ocular, fotofobia, secreción ocular, Deterioro visual ² , prurito en el párpado, empeoramiento de la agudeza visual ² , blefaritis ² , edema palpebral, irritación ocular,

		lagrimeo aumentado, crecimiento de las pestañas
	Poco frecuentes	iritis ² , edema conjuntival ² ,
		dolor palpebral ² , sensación anormal en el ojo ¹ , astenopía, triquiasis ² , Hiperpigmentación del iris ² , profundización del surco palpebral, retracción del párpado ² , cambio de color de las pestañas (oscurecimiento) ¹
	Frecuencia no conocida	edema macular cistoide ² , hinchazón ocular, visión borrosa ² , molestia ocular
<i>Trastornos cardiacos</i>	Frecuencia no conocida	Bradicardia
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuencia no conocida	Hipertensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	rinitis ²
	Poco frecuentes	disnea
	Frecuencia no conocida	broncoespasmo (sobre todo 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, decoloración de la piel (periocular)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuencia no conocida	Fatiga

¹Reacciones adversas observadas únicamente con la formulación unidosis de bimatoprost + timolol

²Reacciones adversas observadas únicamente con la formulación multidosis de bimatoprost + timolol

Como otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, este medicamento (bimatoprost/timolol) se absorbe en la circulación sistémica. La absorción de timolol puede causar reacciones adversas similares a las observadas con los betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración oftálmica tópica es menor que tras la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver la sección 4.2.

En la tabla 2 siguiente se recogen otras reacciones adversas que se han observado con cualquiera de los principios activos por separado (bimatoprost o timolol) y que podrían ocurrir también con este medicamento:

Tabla 2

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	reacciones alérgicas sistémicas, incluida la anafilaxia ¹
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	hipoglucemia ¹
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	depresión ¹ , pérdida de memoria ¹ , alucinaciones 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>	Sensibilidad corneal disminuida ¹ , diplopía ¹ , ptosis ¹ , desprendimiento coroideo después de cirugía de filtración (ver sección 4.4) ¹ , queratitis ¹ , blefaroespasm ² , hemorragia retiniana ² , uveítis ²
<i>Trastornos cardiacos</i>	bloqueo auriculoventricular ¹ , parada cardíaca 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 , frío en las manos y los pies 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>	exantema 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 , 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 (PFH) ²

¹ Reacciones adversas observadas con timolol

² Reacciones adversas observadas con bimatoprost

Reacciones adversas notificadas con colirios que contienen fosfato

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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No es probable que se produzca una sobredosis con la administración tópica de bimatoprost + timolol ni que se asocie a toxicidad.

Bimatoprost

En caso de ingestión accidental de este medicamento, puede ser útil la siguiente información: en estudios de administración oral de dos semanas a ratas y ratones, dosis de bimatoprost de hasta 100 mg/kg/día no produjeron toxicidad alguna. Esta dosis expresada en mg/m² es al menos 70 veces mayor que la dosis accidental de un frasco de este medicamento en un niño de 10 kg.

Timolol

Los síntomas de sobredosis sistémica de timolol incluyen bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, cefalea, mareos, falta de aire y parada cardíaca. Un estudio en pacientes con insuficiencia renal demostró que timolol no se dializa fácilmente.

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 contiene dos principios activos: bimatoprost y timolol. Estos dos componentes reducen la presión intraocular (PIO) elevada mediante mecanismos de acción complementarios, y el efecto combinado es una reducción de la PIO superior a la que se obtendría con cualquiera de los compuestos administrados por separado. Bimatoprost + timolol tiene un inicio de acción rápido.

El principio activo bimatoprost es un hipotensor ocular potente. Se trata de 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. Sin embargo, todavía no se ha identificado estructuralmente el receptor de la prostamida. El bimatoprost reduce la presión intraocular en el ser humano aumentando del flujo de salida del humor acuoso a través de la red trabecular e potenciando el flujo de salida uveoescleral.

El timolol es un bloqueante no selectivo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 que carece de actividad intrínseca significativa simpaticomimética, depresora miocárdica directa o anestésica local (estabilizadora de membrana). El timolol baja la PIO disminuyendo la formación de humor acuoso. El mecanismo de acción preciso no se ha establecido con claridad, pero es probable que intervenga la inhibición del aumento de la síntesis de AMP cíclica por estimulación betaadrenérgica endógena.

Efectos clínicos

El efecto reductor de la PIO de bimatoprost + timolol no es inferior al obtenido con el tratamiento complementario con bimatoprost (una vez al día) y timolol (dos veces al día).

Los datos publicados para bimatoprost + timolol sugieren que la administración nocturna puede ser más eficaz para reducir la PIO que la administración matutina. Sin embargo, al considerar la administración por la mañana o por la noche se debe tener en cuenta la probabilidad de cumplimiento terapéutico.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Medicamento bimatoprost + timolol

Las concentraciones plasmáticas de bimatoprost y timolol se determinaron en un estudio cruzado en el que se compararon los tratamientos en monoterapia con bimatoprost + timolol en sujetos sanos. La absorción

sistémica de los componentes individuales fue mínima y no se vio afectada por la administración conjunta en una formulación única.

En dos estudios de 12 meses en los que se midió la absorción sistémica, no se observó acumulación con ninguno de los componentes individuales.

Bimatoprost

El bimatoprost penetra bien en la córnea y la esclerótica humanas *in vitro*. Después de la administración ocular, la exposición sistémica a bimatoprost es muy baja y no hay acumulación a lo largo del tiempo. Tras la administración ocular una vez al día de una gota de bimatoprost al 0,03 % en ambos ojos durante dos semanas, las concentraciones sanguíneas alcanzaron su valor máximo en los 10 minutos siguientes a la administración y descendieron por debajo del límite inferior de detección (0,025 ng/ml) 1,5 horas después de la administración. Los valores medios de $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-24 \text{ h}}$ fueron similares los días 7 y 14, con aproximadamente 0,08 ng/ml y 0,09 ng·h/ml, respectivamente, lo que indica que se alcanzó una concentración estable del fármaco durante la primera semana de administración ocular.

Bimatoprost se distribuye moderadamente en los tejidos corporales, con un volumen de distribución sistémica en seres humanos en *estado de equilibrio* de 0,67 l/kg. En la sangre humana, el bimatoprost reside principalmente en el plasma. La unión de bimatoprost a las proteínas del plasma es de aproximadamente el 88 %.

El bimatoprost es la principal especie circulante en la sangre una vez que alcanza la circulación sistémica tras la administración ocular. A continuación, el bimatoprost experimenta oxidación, N-desetilación y glucuronidación para formar diversos metabolitos.

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

Características en personas de edad avanzada

Tras la administración dos veces al día, el valor medio del $AUC_{0-24 \text{ h}}$ de 0,0634 ng·h/ml de bimatoprost en ancianos (sujetos de 65 años o más) fue significativamente mayor que el valor de 0,0218 ng·h/ml observado en adultos jóvenes sanos. Pero esta observación no es clínicamente relevante, ya que la exposición sistémica en sujetos ancianos y jóvenes se mantuvo muy baja con la administración ocular. No hubo acumulación de bimatoprost en la sangre a lo largo del tiempo, y el perfil de seguridad fue similar en pacientes ancianos y jóvenes.

Timolol

Tras la administración ocular de un colirio al 0,5 % en humanos sometidos 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 y se metaboliza ampliamente en el hígado. La semivida del timolol en plasma es de 4 a 6 horas. El timolol es parcialmente metabolizado por el hígado, y tanto el timolol como sus metabolitos se excretan por el riñón. El timolol no se une ampliamente al plasma.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Medicamento bimatoprost + timolol

Los estudios de toxicidad ocular con dosis repetidas de bimatoprost + timolol 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 preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En los estudios en roedores se observaron abortos específicos de la especie con niveles de exposición sistémica de 33 a 97 veces superiores a los alcanzados en seres humanos tras la administración ocular.

En monos que recibieron concentraciones oculares de bimatoprost $\geq 0,03$ % al día durante 1 año se observó aumento de la pigmentación del iris y efectos perioculares reversibles relacionados con la dosis caracterizados por un surco superior o inferior prominente y ensanchamiento de la fisura palpebral. El aumento de la pigmentación del iris parece deberse a la mayor estimulación de la producción de melanina en los melanocitos, no al aumento del número de melanocitos. No se han observado cambios funcionales ni microscópicos relacionados con los efectos perioculares y se desconoce el mecanismo de acción de tales 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, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio
Hidrogenofosfato de sodio anhidro
Ácido cítrico monohidrato
Cloruro sódico
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

Después de la primera apertura del frasco: utilizar antes de 28 días. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Después de la primera apertura del frasco:

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de baja densidad de color blanco con cuentagotas del mismo material y tapón de rosca de polietileno de alta densidad, con anillo de seguridad. Cada frasco tiene un volumen de llenado de 3 ml.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase: cajas que contienen 1 o 3 frascos con 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Visufarma S.p.A.
Via Alberto Cadlolo 21
00136 Roma,
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>.