

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Elymbus 0,1 mg/g gel oftálmico en envase unidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada g de gel contiene 0,1 mg de bimatoprost.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel oftálmico.

Gel incoloro opalescente.

pH: 6,9 – 7,9

Osmolalidad: 250-350 mOsmol/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.

Poblaciones especiales

Pacientes con función hepática disminuida:

No se ha estudiado Elymbus en pacientes con función hepática disminuida de moderada a severa, por lo tanto, deberá aplicarse con precaución en estos casos. En pacientes con antecedentes de enfermedad 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 (formulación con conservantes) no provocó ningún efecto adverso sobre la función hepática durante un período de 24 meses.

Pacientes con función renal disminuida:

No se ha estudiado Elymbus en pacientes con función renal disminuida, por lo tanto, deberá aplicarse con precaución en estos casos.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oftálmica.

No se ha estudiado el uso de bimatoprost en usuarios de lentes de contacto. Por tanto, las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar el gel oftálmico, y pueden volver a colocarse transcurridos 15 minutos.

Si utiliza Elymbus con otra medicación ocular, debe administrarla al menos 15 minutos antes que Elymbus. Elymbus debe utilizarse en último lugar.

Cada envase unidosis contiene una cantidad de gel oftálmico suficiente para tratar ambos ojos.

Para un solo uso.

Este medicamento es un gel oftálmico estéril sin conservantes. El gel oftálmico de un envase unidosis debe utilizarse inmediatamente después de abrirlo para su administración en el ojo u ojos afectados. Como no se puede garantizar la esterilidad del envase unidosis tras su apertura, cualquier contenido restante debe desecharse inmediatamente después de la administración.

Debe indicarse a los pacientes que:

- eviten el contacto entre la punta del cuentagotas y el ojo o los párpados.
- el gel oftálmico debe utilizarse inmediatamente después de la primera apertura del envase unidosis, el cual debe desecharse tras su uso.
- guardar los envases unidosis sin abrir dentro del sobre.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos 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 estos cambios durante el tratamiento con bimatoprost 0,1 mg/ml colirio en solución (formulación con conservantes). 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).

Raramente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) se han notificado casos de edema macular cistoide tras el tratamiento con bimatoprost 0,3 mg/ml, colirio en solución (formulación con conservantes). Por ese motivo, Elymbus 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 (formulación con conservantes). Elymbus debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de infecciones oculares víricas significativas (por ejemplo, herpes simple) o uveítis/iritis.

Elymbus 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 Elymbus (ver sección 4.8), por lo que es importante aplicar Elymbus como se indica y evitar su contacto con la mejilla y otras zonas de la piel.

Trastornos respiratorios

Elymbus 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 (ver sección 4.8). 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

Elymbus no se ha estudiado en pacientes con bloqueo cardíaco de severidad 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 (formulación con conservantes) (ver sección 4.8). Elymbus debe usarse con precaución en pacientes predispuestos 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 PIO (ver sección 4.5). Se debe vigilar a los pacientes que utilicen Elymbus 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 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 (formulación con conservantes).

Bimatoprost se biotransforma por múltiples vías y enzimas diferentes (ver sección 5.2) 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 (formulación con conservantes) 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. Elymbus) 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).

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

Lactancia

Se desconoce si bimatoprost se excreta a través de 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 Elymbus, teniendo en consideración 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 Elymbus sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Como ocurre con todas las medicaciones oculares, si el paciente presenta visión borrosa transitoria inmediatamente después de la aplicación, debe esperar hasta que se aclare su visión antes de conducir o de utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

En un ensayo clínico de fase III de 3 meses de duración, que comparó la eficacia y la seguridad de Elymbus sin conservantes con el medicamento de referencia de bimatoprost 0,1 mg/ml colirio en solución con conservantes, 236 pacientes fueron expuestos a Elymbus. Las reacciones adversas reportadas más frecuentes con Elymbus fueron: hiperemia conjuntival (6,8%), irritación ocular (5,1%), sensación de cuerpo extraño en el ojo (2,5%), ojo seco (2,5%) y visión borrosa transitoria (2,1%). En la Tabla 1 se recogen las reacciones adversas identificadas con Elymbus en el estudio de fase III. La mayoría fueron oculares, leves y ninguna grave.

Las reacciones adversas asociadas con Elymbus están clasificadas por órganos y sistemas y su frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\ 000$ 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 la clasificación por órganos y sistemas por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias.

Tabla 1.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos oculares	frecuente	Hiperemia conjuntival, dolor ocular, irritación ocular, conjuntivitis no infecciosa, sensación de cuerpo extraño en el ojo, sequedad ocular, prurito ocular, visión borrosa transitoria*
	poco frecuente	Queratitis punctata, parestesia ocular, blefaritis, madarosis, crecimiento de las pestañas, fotofobia, aumento del lagrimeo, oscurecimiento de las pestañas, pigmentación palpebral, edema palpebral, eczema palpebral
Trastornos del sistema nervioso	poco frecuente	mareo

*visión borrosa transitoria tras la administración ocular del gel oftálmico (ver sección 4.7).

En un ensayo clínico de fase III de 12 meses de duración, aproximadamente el 38% de los pacientes tratados con bimatoprost 0,1 mg/ml colirio en solución (formulación con conservantes) experimentaron reacciones adversas. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue una hiperemia conjuntival (en su mayoría de insignificante a leve y de tipo no inflamatorio) que se observó en el 29% de los pacientes. Aproximadamente el 4% de los pacientes interrumpieron la administración debido a algún acontecimiento adverso en el estudio de 12 meses.

Se notificaron las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos con bimatoprost 0,1 mg/ml colirio en solución (formulación con conservantes), o en el periodo tras la comercialización. La mayoría fueron oculares, leves y ninguna fue grave.

Tabla 2.

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
<i>Trastornos del sistema inmune</i>	no conocida	reacción de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	poco frecuentes	cefalea
	no conocida	mareo
<i>Trastornos oculares</i>	muy frecuentes	hiperemia conjuntival, periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina
	frecuentes	queratitis punctata, irritación ocular, prurito ocular, crecimiento de las pestañas, dolor ocular, eritema palpebral, prurito palpebral

	poco frecuentes	astenopia, visión borrosa, trastorno conjuntival, edema conjuntival, hiperpigmentación del iris, madarosis, edema palpebral
	no conocida	pigmentación palpebral, edema macular, sequedad ocular, secreción ocular, edema ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, molestias oculares, fotofobia
<i>Trastornos vasculares</i>	no conocida	hipertensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	no conocida	asma, exacerbación del asma, exacerbación de la EPOC y disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	poco frecuentes	náuseas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	frecuentes	hiperpigmentación cutánea, hipertricosis
	poco frecuentes	sequedad cutánea, descamación del reborde palpebral, prurito
	no conocida	decoloración de la piel (periocular)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	frecuentes	irritación en el lugar de instilación

Descripción de acontecimientos adversos seleccionados

Periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina (PAP)

Los análogos de la prostaglandina, incluido Elymbus, 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 Elymbus, 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 hipertricosis. 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 observados en el color del iris 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 3) y no aumentó en los tres años siguientes de tratamiento.

En ensayos clínicos, se han tratado a más de 1.800 pacientes con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución (formulación con conservantes). Combinando los datos obtenidos en los estudios de fase III del uso de bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución (formulación con conservantes) 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 insignificante 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.

En la Tabla 3 se muestran otras reacciones adversas notificadas con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución. La tabla también incluye aquellas reacciones adversas observadas con ambas formulaciones pero con una frecuencia diferente. La mayoría fueron oculares, de leves a moderadas y ninguna fue grave: Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3.

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	frecuentes	cefalea
	poco frecuentes	mareo
<i>Trastornos oculares</i>	muy frecuentes	picor de ojos, crecimiento de las pestañas
	frecuentes	erosión corneal, ardor 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.
	poco frecuentes	hemorragia retiniana, uveítis, edema macular cistoide, iritis, blefaroespasmo, retracción palpebral, eritema periorbital
<i>Trastornos vasculares</i>	frecuentes	hipertensión
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	poco frecuentes	hirsutismo
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	poco frecuentes	astenia

<i>Investigaciones</i>	frecuentes	valores anómalos de las pruebas de función hepática
------------------------	------------	---

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 se han notificado casos de sobredosis y es improbable que ésta se produzca tras su administración ocular.

Si llegara a producirse una sobredosificación, el tratamiento deberá ser sintomático y dirigido al mantenimiento de las funciones vitales. En caso de ingestión accidental de Elymbus, 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. Esta dosis es como mínimo 1100 veces superior a la dosificación que recibiría un niño de 10 kg de peso al ingerir accidentalmente el contenido entero de un envase de Elymbus (30 X 0,3 g envases unidosis; 9g).

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. 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 F_{2α} (PGF_{2α}), 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

En un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, enmascarado para el investigador, multicéntrico, de 3 meses de duración, se comparó la eficacia y la seguridad de Elymbus sin conservantes frente a bimatoprost 0,1 mg/ml colirio en solución con conservantes como producto de referencia para reducir la PIO en 485 pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. Los pacientes acudieron a dos visitas posteriores a la

aleatorización (semana 6 y semana 12) durante el estudio. La edad media de los participantes del estudio fue de 63,4 años (rango de 30 a 91 años).

El estudio se diseñó para demostrar la no inferioridad de Elymbus con respecto al producto de referencia de bimatoprost 0,1 mg/ml, ambos administrados una vez al día por la noche. La variable principal de eficacia fue el cambio medio de la PIO desde el inicio en 3 puntos temporales (08:00, 10:00 y 16:00) en la semana 12. El margen de no inferioridad aplicado fue una diferencia en la PIO media $\leq 1,5$ mmHg para todos los puntos temporales.

Elymbus demostró reducciones clínicamente significativas en la PIO en todos los puntos temporales y no fue inferior al producto de referencia bimatoprost 0,1 mg/ml (**Tabla 1**).

Tabla 1. PIO media (mmHg) por visita y punto temporal y diferencia media ajustada (Elymbus-bimatoprost 0,1 mg/ml producto de referencia) para el peor ojo (conjunto mITT)

Visitas de estudio y puntos temporales		Elymbus		Bimatoprost 0.1 mg/ml (producto de referencia)		Diferencia mmHg \pm SE (95% IC) Elymbus– Bimatoprost 0.1 mg/ml (producto de referencia)
		N	mmHg \pm SD	N	mmHg \pm SD	
Referencia (D1)	08:00	229	24,66 \pm 2,18	240	24,59 \pm 2,05	
	10:00	229	24,21 \pm 2,43	240	24,13 \pm 2,36	
	16:00	229	23,81 \pm 2,66	240	23,50 \pm 2,84	
Semana 12	08:00	221	14,98 \pm 2,60	228	15,15 \pm 2,46	-0,17 \pm 0,23 (-0,62; 0,28)
	10:00	218	14,82 \pm 2,50	227	14,93 \pm 2,37	-0,15 \pm 0,22 (-0,58; 0,27)
	16:00	219	14,82 \pm 2,44	227	14,95 \pm 2,30	-0,19 \pm 0,22 (-0,61; 0,23)

IC=intervalo de confianza; N=número de pacientes con datos evaluables; mITT= intención de tratar modificada; SD=desviación estándar; SE= error estándar

Durante el estudio de 3 meses, no se identificaron eventos adversos para Elymbus además de los ya documentados con el producto de referencia bimatoprost 0,1 mg/ml. La hiperemia (conjuntival y ocular) fue el evento adverso relacionado con el tratamiento informado con mayor frecuencia en cualquiera de los grupos de tratamiento, y fue menos frecuente con Elymbus (6,84% de los pacientes) en comparación con el producto de referencia bimatoprost 0,1 mg/ml (11,2%). El empeoramiento de la hiperemia conjuntival también fue menos frecuente con el grupo de Elymbus en comparación con bimatoprost 0,1 mg/ml en la semana 6 (20,1% vs. 29,3%, respectivamente) y en la semana 12 (18,3% vs. 30,4%, respectivamente). Elymbus se asoció con menos síntomas oculares subjetivos a lo largo del día en la semana 12 (irritación/quemazón: 12,3% vs. 19,5% y sensación de sequedad ocular: 16,4% vs. 25,6%), así como síntomas subjetivos tras la instilación (irritación/quemazón: 12,8% vs. 21,2%, picor: 5,4% vs 10,4% y sensación de sequedad ocular: 7,3% vs 14,3%) respecto al producto de referencia.

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

Población pediátrica

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios farmacocinéticos en humanos con Elymbus sino con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución (formulación con conservantes).

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 (formulación con conservantes) 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_{\max} y de AUC 0-24 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, el bimatoprost 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 (formulación con conservantes) dos veces al día, el valor medio de AUC 0-24 horas de 0,0634 ng•h/ml de bimatoprost en las personas de edad avanzada (65 años o más) fue 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 $\geq 0,3$ 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 con bimatoprost 0,3 mg/ml). 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 con bimatoprost 0,3 mg/ml, respectivamente. Estas dosis suponen exposiciones sistémicas al menos 33 o 97 veces superiores, respectivamente, a la exposición en humanos propuesta con bimatoprost 0,3 mg/ml. 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 $\geq 0,3$ mg/kg/día (al menos 41 veces superior a la exposición en humanos propuesta con bimatoprost 0,3 mg/ml). No se vieron afectadas las funciones del neurocomportamiento de la descendencia.

Absorción ocular

En estudios farmacocinéticos realizados en animales, las concentraciones máximas de ácido bimatoprost (principal metabolito activo) se alcanzaron 1 hora después de la aplicación de Elymbus y bimatoprost 0,1 mg/ml colirio tanto en el humor acuoso como en el cuerpo ciliar del iris.

Basado en el contenido acumulado de bimatoprost y el ácido libre de bimatoprost:

- La C_{max} de Elymbus representó 3,3 y 4 veces la C_{max} de bimatoprost 0,1 mg/ml colirio en solución, en humor acuoso y cuerpo ciliar del iris, respectivamente; y 0,74 y 0,78 veces la C_{max} bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución, en humor acuoso y cuerpo ciliar del iris, respectivamente.
- El $AUC_{0.5-12h}$ de Elymbus representó 2,7 y 3,6 veces el $AUC_{0.5-12h}$ de bimatoprost 0,1 mg/ml colirio en solución (formulación con conservantes), en humor acuoso y cuerpo ciliar del iris, respectivamente; y 0,7 y 0,6 veces el $AUC_{0.5-12h}$ bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución (formulación con conservantes), en humor acuoso e iris cuerpo ciliar respectivamente.

Toxicidad ocular

La administración ocular de Elymbus en animales una vez al día durante 28 días no demostró ningún efecto tóxico local o sistémico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol

Carbómero

Trihidrato de acetato de sodio

Macrogol

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No aplica.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Tras la primera apertura del sobre: utilizar el envase unidosis en 1 mes.

Tras la primera apertura del envase unidosis: utilizar inmediatamente y desechar el envase unidosis después de utilizarlo.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Mantener los envases unidosis en el sobre para protegerlos de la luz.

Para conservación después de la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10 envases unidosis (LDPE) que contienen 0,3g de gel oftálmico envasados en un sobre (polietileno/aluminio/polietileno/PET).

Presentaciones: 10 (1 sobre con 10), 30 (3 sobres con 10) o 90 (9 sobres con 10) envases unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Laboratoires THEA
12, rue Louis Blériot
63100 CLERMONT-FERRAND
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023

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