

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amiriox 0,3 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 0,3 mg de bimatoprost.

Excipiente con efecto conocido: fosfatos.

Cada ml 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 e incolora.

pH: 6,8 – 7,8

Osmolaridad: 280 – 320 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.

Población pediátrica:

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

Aplicación en pacientes con función hepática o renal disminuida:

No se ha estudiado bimatoprost en pacientes con función renal disminuida o con disminución moderada a severa de la función hepática, por lo tanto, deberá aplicarse con cautela en estos casos. En pacientes con antecedentes de afección hepática leve o valores anómalos de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y/o bilirrubina basal, la administración de bimatoprost 0,3 mg/ml colirio (formulación multidosis con conservante) en solución no provocó ningún efecto adverso sobre la función hepática durante un período de 24 meses.

Forma de administración

Solo para vía oftálmica.

Este medicamento es una solución estéril que no contiene conservantes.

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

Deberán retirarse las lentes de contacto antes de cada instilación, pudiendo volver a colocarlas 15 minutos después de su administración.

Cuando se utilice más de un fármaco tópico oftálmico, cada uno debe administrarse con un intervalo de al menos 5 minutos. Las pomadas para los ojos deben administrarse en último lugar.

4.3. Contraindicaciones

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

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. 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).

Poco frecuentemente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) se han notificado casos de edema macular cistoide tras el tratamiento con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio (formulación multidosis con conservante). Por ese motivo, bimatoprost debe ser usado con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (por ejemplo pacientes afáquicos, pacientes pseudoafáquicos con desgarro de la cápsula posterior del cristalino).

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

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

Trastornos cutáneos

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

Trastornos respiratorios

Bimatoprost no ha sido estudiado en pacientes con la función respiratoria comprometida. Aunque se dispone de información limitada en pacientes con antecedentes de asma o EPOC, se han notificado casos de exacerbación de asma, disnea y EPOC, así como casos de asma, después de la comercialización. No se conoce la frecuencia de estos síntomas. Se debe administrar con precaución en pacientes con EPOC, asma o función respiratoria comprometida debida a otras afecciones.

Trastornos cardiovasculares

Bimatoprost no se ha estudiado en pacientes con bloqueo cardíaco de 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 multidosis con conservante). Bimatoprost 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 más frecuente del ojo a más de una dosis diaria de bimatoprost puede disminuir el efecto reductor de la PIO. Se debe vigilar a los pacientes que utilicen bimatoprost con otros análogos de las prostaglandinas, a fin de detectar cambios en su presión intraocular.

No se ha estudiado el uso de bimatoprost en pacientes con lentes de contacto. Deberán retirarse las lentes de contacto antes de cada instilación, pudiendo volver a colocarlas 15 minutos después de su administración.

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

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

No cabe esperar interacciones medicamentosas en la especie humana, 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 multidosis con conservante). Bimatoprost se biotransforma por múltiples vías y enzimas diferentes y no se han observado efectos sobre las enzimas hepáticas farmacometabolizantes en los estudios preclínicos.

En estudios clínicos se ha aplicado bimatoprost 0,3 mg/ml (formulación multidosis con conservante) concomitantemente con diversos agentes betabloqueantes oftálmicos sin que se hayan observado interacciones medicamentosas.

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Bimatoprost no se deberá 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 bimatoprost, 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 bimatoprost sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Como ocurre con todas las medicaciones oculares, si el paciente presenta visión borrosa transitoria inmediatamente después de la aplicación del colirio, deberá esperar hasta que se aclare su visión antes de conducir o de utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

En un estudio clínico de 3 meses de duración, aproximadamente el 29% de los pacientes tratados con bimatoprost 0,3 mg/ml unidosis (sin conservante) experimentó reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron hiperemia conjuntival (en la mayor parte de los casos de traza a leve y de naturaleza no inflamatoria), la cual se produjo en el 24% de los pacientes, y picor ocular, en el 4% de los pacientes. Aproximadamente el 0,7% de los pacientes del grupo tratado con bimatoprost 0,3 mg/ml unidosis (sin conservante) interrumpió el tratamiento debido a alguna reacción adversa sufrida durante el estudio de 3 meses de duración.

En estudios clínicos con bimatoprost 0,3 mg/ml unidosis (sin conservante) o en el periodo tras la comercialización, se notificaron las siguientes reacciones adversas. La mayor parte de ellas fueron oculares, de intensidad leve, y ninguna de ellas fue grave:

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

TABLA 1

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<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, sensación de cuerpo extraño, sequedad ocular, dolor ocular, picor ocular, crecimiento de las pestañas, eritema palpebral

	poco frecuentes	astenopia, edema conjuntival, fotofobia, aumento de la lagrimación, pigmentación del iris, visión borrosa, picor de los párpados, edema palpebral
	no conocida	secreción ocular, molestias oculares
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	no conocida	asma, exacerbación del asma, exacerbación de la EPOC y disnea
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	frecuentes	pigmentación de la piel (periocular)
	poco frecuentes	crecimiento anormal del pelo
	no conocida	Decoloración de la piel (periocular)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	no conocida	reacción de hipersensibilidad incluidos signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica
<i>Trastornos vasculares</i>	no conocida	hipertensión

Descripción de acontecimientos adversos seleccionados

Periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina

Los análogos de la prostaglandina, incluido Amiriox, 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 Amiriox, 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 hipertrichosis. Se ha observado que todos los cambios son parcial o completamente reversibles tras la interrupción del tratamiento o el cambio a un tratamiento alternativo.

Hiperpigmentación del iris

Es probable que la pigmentación del iris sea permanente. El cambio de pigmentación se debe al mayor contenido de melanina en los melanocitos, más que a un aumento del número de estos. No se conocen los efectos a largo plazo de una mayor pigmentación del iris. Los cambios en el color del iris observados con la administración oftálmica de bimatoprost pueden pasar desapercibidos durante varios meses o años. Normalmente, la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende de modo concéntrico hacia la periferia del iris, y todo el iris, o partes de él, adquieren un color más amarronado. No parece que los nevus ni las pecas del iris se vean afectados por el tratamiento. A los 12 meses, la incidencia de hiperpigmentación del iris con bimatoprost 0,1 mg/ml colirio en solución fue del 0,5%. A los 12 meses, la incidencia con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución fue del 1,5% (ver sección 4.8, Tabla 2) y no aumentó en los tres años siguientes de tratamiento.

En estudios clínicos, se ha tratado a más de 1.800 pacientes con bimatoprost 0,3 mg/ml (formulación multidosis con conservante). Combinando los datos obtenidos en los estudios de fase III del uso de bimatoprost 0,3 mg/ml (formulación multidosis con conservante) en monoterapia y en terapia combinada, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en relación al tratamiento fueron:

- crecimiento de las pestañas hasta en un 45% durante el primer año disminuyendo la incidencia de nuevos casos al 7% a los 2 años y al 2% a los 3 años
- hiperemia conjuntival (del orden de traza a leve, y se piensa que no es de origen

inflamatorio) hasta en un 44% durante el primer año disminuyendo la incidencia de nuevos casos al 13% a los 2 años y al 12% a los 3 años

- picor ocular 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 suspendieron su aplicación por presentar reacciones adversas durante el primer año siendo la incidencia de suspensiones de pacientes adicionales del 3% a los 2 y 3 años.

La tabla 2 muestra las reacciones adversas observadas en un estudio clínico de 12 meses de duración en que se estudió bimatoprost 0,3 mg/ml (formulación multidosis con conservante), pero notificadas con mayor frecuencia en comparación con bimatoprost 0,3 mg/ml (unidosis – sin conservante). La mayoría fueron oculares, de intensidad leve a moderada, y ninguna de ellas fue grave.

TABLA 2

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	frecuentes	cefalea
<i>Trastornos oculares</i>	muy frecuentes	picor ocular, crecimiento de las pestañas
	frecuentes	astenopia, edema conjuntival, fotofobia, lagrimeo, hiperpigmentación del iris, visión borrosa
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	frecuentes	picor de los párpados

Además de las reacciones adversas observadas con bimatoprost 0,3 mg/ml unidosis (sin conservante), la Tabla 3 muestra otras reacciones adversas observadas con bimatoprost 0,3 mg/ml (formulación multidosis con conservante). La mayor parte de ellas fueron oculares, de intensidad leve a moderada, y ninguna de ellas fue grave:

TABLA 3

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	poco frecuentes	mareo
<i>Trastornos oculares</i>	frecuentes	erosión corneal, ardor ocular, conjuntivitis alérgica, blefaritis, empeoramiento de la agudeza visual, secreción ocular, alteración de la visión, oscurecimiento de las pestañas.
	poco frecuentes	hemorragia retiniana, uveítis, edema macular cistoide, iritis, blefarospasmo, retracción palpebral
<i>Trastornos vasculares</i>	frecuentes	hipertensión
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	poco frecuentes	náuseas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	no conocida	eritema periorbital

<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	poco frecuentes	astenia
<i>Exploraciones complementarias</i>	frecuentes	valores anómalos de las pruebas de función hepática

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 afectación significativa de la córnea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se dispone de datos de sobredosis en humanos 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 bimatoprost 0,3 mg/ml colirio solución, puede ser útil la siguiente información: En estudios de dos semanas de duración efectuados en ratas y ratones que recibieron el medicamento por vía oral, dosis de hasta 100 mg/kg/día no produjeron toxicidad. Expresada como mg/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 0,3 mg/ml colirio solución.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Un estudio clínico (doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos) de 12 semanas de duración comparó la eficacia y seguridad de bimatoprost 0,3 mg/ml unidosis (sin conservante) con bimatoprost 0,3 mg/ml (formulación multidosis con conservante). La eficacia de bimatoprost 0,3 mg/ml unidosis en la reducción de la PIO no resultó inferior a la de bimatoprost 0,3 mg/ml (formulación multidosis con conservante) en

casos de empeoramiento de la PIO ocular con respecto al momento basal en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.

Bimatoprost 0,3 mg/ml unidosis también alcanzó una eficacia equivalente en reducción de la PIO a la de bimatoprost 0,3 mg/ml (formulación multidosis con conservante) en casos de PIO ocular media en cada evaluación de seguimiento, en las semanas 2, 6 y 12.

Durante 12 meses de tratamiento con bimatoprost 0,3 mg/ml (formulación multidosis con conservante) como monoterapia en adultos, frente a timolol, el cambio medio desde el valor basal de la presión intraocular por la mañana (08:00) osciló entre $-7,9$ y $-8,8$ mmHg. En cualquier visita, los valores medios de la PIO diurna medidos durante el período de 12 meses del estudio no se diferenciaron en más de 1,3 mm Hg a lo largo del día y nunca superaron los 18,0 mm Hg.

En un estudio clínico de 6 meses de duración con bimatoprost 0,3 mg/ml (formulación multidosis con conservante) frente a latanoprost, se observó una reducción estadísticamente superior de la PIO matinal (osciló entre $-7,6$ y $-8,2$ mm Hg para bimatoprost frente a $-6,0$ a $-7,2$ mm Hg para latanoprost) durante todas las visitas del estudio. La incidencia de hiperemia conjuntival, crecimiento de pestañas y prurito fue estadísticamente superior con bimatoprost que con latanoprost, no obstante, la proporción de casos de suspensión del tratamiento debido a efectos adversos fue baja sin una diferencia estadísticamente significativa.

Comparado con el tratamiento sólo con betabloqueante, la terapia combinada de betabloqueante y bimatoprost 0,3 mg/ml (formulación multidosis con conservante) redujo la presión intraocular media por la mañana (08:00) entre $-6,5$ y $-8,1$ mm Hg.

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

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

Población pediátrica

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El bimatoprost penetra bien en la córnea y en la esclera humanas *in vitro*. Después de la administración ocular en adultos, la exposición sistémica al bimatoprost es muy baja, sin que se produzca acumulación a través del tiempo. Tras la administración una vez al día de una gota de colirio de bimatoprost 0,3 mg/ml en ambos ojos durante dos semanas, las concentraciones sanguíneas alcanzaron su máximo dentro de los 10 minutos siguientes a la dosificación y bajaron hasta alcanzar el límite inferior de detección (0,025 ng/ml) en 1,5 horas después de la aplicación. Los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y de $AUC_{0-24 \text{ horas}}$ fueron similares en los días 7 y 14, alcanzando 0,08 ng/ml y 0,09 ng•h/ml respectivamente, lo que indica que se alcanzó una concentración estacionaria de bimatoprost durante la primera semana de administración.

Distribución

El bimatoprost se distribuye moderadamente en los tejidos del organismo y en los seres humanos, su volumen de distribución sistémica fue de 0,67 l/kg en la fase estacionaria. En la sangre humana, el bimatoprost permanece principalmente en el plasma. Su unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 88%.

Biotransformación

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

Eliminación

El bimatoprost se elimina principalmente por excreción renal. Hasta un 67% de una dosis intravenosa administrada a voluntarios adultos 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 dos veces al día, el valor medio de $AUC_{0-24 \text{ horas}}$ fue de 0,0634 ng•h/ml en las personas de edad avanzada (65 años o más); significativamente más alto que el valor de 0,0218 ng•h/ml observado en los adultos jóvenes sanos. No obstante, este hallazgo no es clínicamente relevante porque la exposición sistémica fue muy baja tanto en los jóvenes como en los ancianos, debido a la aplicación ocular. No se observó acumulación del bimatoprost en la sangre a lo largo del tiempo y el perfil de seguridad fue similar en los pacientes más jóvenes y en los de mayor edad.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios 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 observaron cambios funcionales o microscópicos relacionados con los efectos perioculares, y se desconoce el mecanismo por el cual se originan los cambios perioculares.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de sodio dodecahidrato
Ácido cítrico monohidrato
Cloruro sódico
Ácido clorhídrico, diluido (para ajuste del pH)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Desechar 90 días después de la primera apertura del frasco.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

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

Tamaños de envases:

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

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

SIFI S.p.A.

Via Ercole Patti 36

95025 Aci Sant'Antonio (CT)

Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2023

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.gob.es/>)