



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BIMATOPROST Y TIMOLOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA OFTALMICA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos.
Código ATC: S01ED.51

3.1. Farmacodinamia

El Bimatoprost es una prostamida sintética, análogo estructural de la prostaglandina F2-alfa con actividad hipotensora ocular. Se cree que reduce la presión intraocular al facilitar el drenaje o salida de humor acuoso del ojo a la circulación venosa vía trabecular y uveoescleral.

El Timolol es un bloqueante no específico de los receptores beta-1 y beta-2 adrenérgicos carente de acción simpatomimética intrínseca, efecto depresor miocárdico directo y actividad anestésica local. Reduce la presión intraocular por disminución de la producción de humor acuoso. Aunque no se conoce con precisión el mecanismo, se presume que el Timolol antagoniza la acción de las catecolaminas endógenas que inducen la formación de AMPc en los procesos ciliares y la subsecuente producción de humor acuoso. Algunos estudios han evidenciado también un ligero aumento en la facilitación del eflujo o drenaje de humor acuoso.

La experiencia revela que la administración oftálmica de Bimatoprost y Timolol en combinación produce, por sumación de efectos, una respuesta reductora de la presión intraocular superior a la que se obtiene con el uso de dichos agentes por separado.

3.2. Farmacocinética

Bimatoprost

Tras su administración oftálmica como solución al 0.03% el Bimatoprost penetra los tejidos oculares y produce un inicio de respuesta terapéutica (reducción de la presión intraocular) apreciable en 4 horas que se hace máxima a las 8-12 horas y persiste por 24 horas. Se absorbe a la circulación sistémica en escasa magnitud y genera niveles séricos pico en 10 minutos que declinan hasta hacerse indetectables (< 0.025 ng/mL) en 1.5 horas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se metaboliza por oxidación, N-desetilación y glucuronidación a productos inactivos que se excretan en un 67% por la orina y 25% con las heces. Exhibe una vida media de eliminación de 45 minutos (posterior a su administración IV).

Timolol

Posterior a su instilación ocular como solución al 0.5% el Timolol penetra los tejidos oculares y produce un inicio de acción apreciable en 15-30 minutos que se hace máxima a las 1-2 horas y persiste por 24 horas. Parte del Timolol administrado se absorbe a la circulación sistémica y se metaboliza parcialmente en el hígado (mediante CYP2D6) a productos inactivos que se excretan, junto a Timolol sin cambio, principalmente en la orina. Su vida media de eliminación se ubica en un rango de 4 a 6 horas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Bimatoprost

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas sometidas por 2 años a dosis orales de Bimatoprost que generaban niveles de exposición sistémica equivalentes a 192 y 291 veces, respectivamente, los producidos por la dosis oftálmica usada en humanos (DOUH) no mostraron potencial tumorigénico.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas (test de Ames, ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón) fueron negativas.

En los estudios de toxicidad reproductiva en ratas y ratones con dosis orales de Bimatoprost que producían niveles de exposición sistémica 33 y 94 veces, respectivamente, superiores a los generados por la DOUH, aunque no hubo evidencias de teratogenicidad, se registró una incidencia elevada de reabsorción fetal, gestación de duración reducida, mortalidad fetal, abortos, bajo peso al nacer y mortalidad postnatal. No se observaron trastornos o alteraciones de la fertilidad.

Timolol

Los estudios de carcinogenicidad en ratas de ambos sexos expuestas por 2 años a dosis orales de Timolol equivalentes a 42.000 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos (DOMRH) mostraron una incidencia incrementada de feocromocitomas en los machos. En ratones que recibieron de por vida dosis orales de hasta 71.000 veces la DOMRH se reportaron tumores pulmonares malignos y benignos, pólipos uterinos benignos y adenocarcinomas mamarios en las hembras.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón y ensayo *in vitro* de transformación de células neoplásicas) resultaron negativas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En los estudios de reproducción no hubo evidencias de teratogenicidad u otros efectos adversos fetales en ratones y conejos hembras sometidas durante la gestación a dosis orales de Timolol equivalentes a 7.000 veces la DOMRH. En estudios similares en ratas, sin embargo, se observó osificación fetal retardada. No se registraron trastornos de la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento del glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia oftálmica con betabloqueantes o análogos de prostaglandina.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Solución oftálmica (Bimatoprost 0.3 mg/mL / Timolol 5 mg/mL)
Adultos: Una (1) gota en el ojo afectado 1 vez al día.

5.2. Dosis máxima diaria

La dosis señalada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Insuficiencia hepática: No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Ancianos: No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar preferiblemente en las noches y siempre a la misma hora.

Lavar bien las manos antes de cada aplicación.

Inclinar la cabeza hacia atrás e instilar la dosis prescrita en el fondo de saco conjuntival del ojo afectado mientras se tira suavemente del párpado inferior hacia abajo y se mira hacia arriba.

Para prevenir la posible absorción de los fármacos a través de la mucosa nasal se debe presionar (ocluir) el conducto nasolagrimal con el dedo por 2 a 3 minutos después de la administración.

Evitar el contacto de la boquilla del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

Lavar bien las manos después de cada aplicación.

Si además de este producto se usan concomitantemente otros medicamentos por vía oftálmica, la aplicación de éstos debe espaciarse al menos 5 minutos. Si uno de los productos es ungüento, deberá administrarse de último.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Disgeusia.

Trastornos cardiovasculares

Frecuencia no conocida: Bradicardia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo, cefalea.

Frecuencia no conocida: Insomnio, pesadillas.

Trastornos respiratorios

Frecuentes: Rinitis.

Poco frecuentes: Disnea.

Frecuencia no conocida: Broncoespasmo (principalmente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), asma.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Hiperemia conjuntival.

Frecuentes: Queratitis punctata, erosión corneal, sensación de ardor, irritación ocular, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño, escozor ocular, xeroftalmia, eritema palpebral; dolor ocular; fotofobia; secreción ocular, edema palpebral, prurito palpebral, pérdida de la agudeza visual, cataratas, blefaritis, lagrimeo, crecimiento de las pestañas.

Poco frecuentes: Iritis, edema conjuntival, dolor palpebral, astenopia, triquiasis, hiperpigmentación del iris y del tejido periorbital, profundización del surco palpebral, retracción del párpado, oscurecimiento de las pestañas.

Frecuencia no conocida: Edema macular cistoide, inflamación, visión borrosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Pigmentación palpebral, hirsutismo.

Frecuencia no conocida: Alopecia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo dermatitis alérgica, alergia ocular y angioedema)

Trastornos generales

Frecuencia no conocida: Fatiga.

7. INTERACCIONES

Dado que los componentes de la combinación pueden absorberse sistémicamente tras su administración oftálmica, se debe considerar la posibilidad de interacción con medicamentos administrados concomitantemente por vía sistémica.

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La coadministración de un bloqueante betaadrenérgico oftálmico como el Timolol y antagonistas del calcio, digitálicos, antiarrítmicos u otros betabloqueantes por vía oral puede dar lugar, por efecto aditivo, a trastornos de la conducción aurículo-ventricular e hipotensión.

En pacientes tratados juntamente con Timolol oftálmico y fármacos inhibidores de CYP2D6 (como: quinidina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) por vía oral se ha reportado potenciación del efecto betabloqueante sistémico (p.e.: reducción de la frecuencia cardíaca y depresión).

Se han reportado ocasionalmente casos de midriasis en pacientes que reciben simultáneamente Timolol oftálmico y epinefrina (adrenalina). Así mismo, se debe considerar la posibilidad de un antagonismo del Timolol a los efectos sistémicos de la epinefrina.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Debido a que los componentes de la combinación Bimatoprost-Timolol pueden absorberse sistémicamente tras la administración tópica ocular, al usar el producto se debe considerar la posibilidad de efectos adversos pulmonares, cardiovasculares o de otro tipo asociados al Timolol.

Dado que con el uso sistémico de betabloqueantes se han reportado reacciones respiratorias graves, incluyendo fatalidades por broncoespasmo en pacientes





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

asmáticos, se recomienda usar el producto con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de intensidad leve a moderada y sólo tras una cuidadosa valoración del balance riesgo/beneficio. En pacientes con EPOC severa o historia de asma bronquial, el uso está contraindicado.

Debido al potencial depresor de la contractilidad miocárdica característico de los bloqueantes betaadrenérgicos, el uso del producto en pacientes con insuficiencia cardíaca amerita precaución extrema. Si se presenta alguna manifestación sugestiva de falla cardíaca durante el tratamiento se debe suspender de inmediato la medicación.

Al emplear el producto se debe tener en cuenta que en pacientes con desórdenes vasculares periféricos (como fenómeno de Raynaud) el Timolol podría agravar la condición.

Como los bloqueantes betaadrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda y la taquicardia ocasionada por el hipertiroidismo, se debe considerar dicha posibilidad al usar el producto en pacientes diabéticos o hipertiroideos.

Debido al componente Bimatoprost, el producto puede causar crecimiento y pigmentación de las pestañas, oscurecimiento de la piel de los párpados o tejido periorbital y aumento de la pigmentación marrón del iris. El aumento de la pigmentación del iris puede ser permanente y causar diferencias de aspecto entre los ojos cuando el tratamiento se aplica sólo a uno de ellos. Los pacientes deben ser informados al respecto.

Con el uso de la combinación Bimatoprost-Timolol se han reportado casos de edema macular, incluyendo edema macular cistoide. Por ello se recomienda usar con precaución en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarre de la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (p.e.: cirugía intraocular, oclusiones de la vena retiniana, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética),

Como el producto puede causar o agravar una inflamación intraocular preexistente, se recomienda usar con precaución en pacientes con uveítis.

El uso del producto puede provocar mareo y episodios transitorios de visión borrosa u otras reacciones oculares que podrían comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto al objeto de que tomen las previsiones pertinentes.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Como el producto tiene en su composición cloruro de benzalconio como preservativo, el cual podría ser absorbido y acumulado por el material de los lentes de contacto blandos y causar irritación ocular en el usuario, se recomienda evitar el uso de estos lentes durante el tratamiento. De no ser posible, se aconseja retirar los lentes previo a la instilación y esperar al menos 15 minutos luego de la misma antes de colocarlos nuevamente. (Texto aplicable sólo a productos que contienen cloruro de benzalconio)

La combinación de Bimatoprost-Timolol no ha sido estudiada en pacientes con afecciones inflamatorias oculares o glaucoma neovascular, inflamatorio, congénito, de ángulo estrecho o de ángulo cerrado.

Su eficacia y seguridad en menores de 18 años no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Dado que en los estudios experimentales se evidenciaron efectos adversos fetales con la administración oral de Bimatoprost y Timolol en dosis elevadas y que no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad de la aplicación tópica ocular de dichos agentes en mujeres embarazadas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo-beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el Bimatoprost y el Timolol se distribuyen en la leche materna posterior a su administración oftálmica, ni se dispone de información sobre la seguridad de la combinación durante la lactancia, se debe evitar la aplicación del producto en ese período.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Antecedentes o presencia de asma bronquial.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.

Bradycardia sinusal.

Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado.

Insuficiencia cardiaca manifiesta.

Shock cardiogénico.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación por la administración tópica ocular de la combinación Bimatoprost-Timolol. La limitada capacidad de contención del saco conjuntival para un producto oftálmico dificulta que ello ocurra. No cabe esperar que se produzca alguna reacción adversa local o sistémica distinta a las reportadas con el uso de dosis terapéuticas.

10.2. Tratamiento

No amerita tratamiento.

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETAS

VIA DE ADMINISTRACION: Oftálmica.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento. Para evitar la contaminación del producto, no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

