

LUMIGAN®

Solución oftálmica

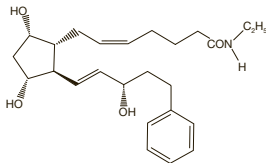
Bimatoprost

2. COMPOSICIÓN:

Cada mL de Solución Oftálmica contiene:
Ingrediente Activo: Bimatoprost 0.3 mg.
Preservante: Cloruro de benzalconio 0.05 mg
Excipientes: Fosfato de sodio dibásico heptahidratado, cloruro de sodio, ácido cítrico monohidratado, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajuste de pH, agua purificada.
LUMIGAN® es una solución oftálmica estéril.
Vía de Administración: Conjuntival

3. DESCRIPCIÓN:

LUMIGAN® (solución oftálmica de bimatoprost) al 0.03% es un análogo sintético de la prostamida con actividad hipotensiva ocular. Su nombre químico es (Z)-7-[1R,2R,3R,5S]-3,5-Dihidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5- fenil-1-pentenil]ciclopentil] – N-etil- 5-heptenamida, y su peso molecular es de 415.58. Su fórmula molecular es C₂₅H₃₇NO₄. Su estructura química es:



Bimatoprost es un polvo soluble en alcohol etílico y en alcohol metílico y ligeramente soluble en agua. LUMIGAN® es una solución oftálmica clara, isotónica, incolora y estéril con una osmolaridad de aproximadamente 290 mOsmol/kg. El pH durante su vida útil oscila entre 6.8 y 7.8.

4. INDICACIONES:

LUMIGAN® está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (OHT) (como monoterapia o como terapia adyuvante a los bloqueadores beta).).

5. POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN:

Dosis Estándar en Adultos.

LUMIGAN® la dosis recomendada es 1 (una) gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día en la noche. La dosis de LUMIGAN® no deberá exceder de más de una vez al día porque se ha demostrado que la administración más frecuente puede disminuir el efecto reductor de la presión intraocular (Ver sección 7, Advertencias y Precauciones).
LUMIGAN® se puede utilizar concomitantemente con otros medicamentos oftálmicos tópicos para reducir la presión intraocular (Ver sección 7, Advertencias y Precauciones). Si se está utilizando más de un medicamento oftálmico tópico, cada uno de estos se deberá administrar con un intervalo mínimo de 5 minutos.

6. CONTRAINDICACIONES: LUMIGAN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al bimatoprost o a cualquiera de los excipientes.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Inflamación intraocular

Los análogos de prostaglandinas incluyendo Bimatoprost se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis).

Edema macular

Se ha reportado edema macular, incluido edema macular cistoide, durante el tratamiento con la solución oftálmica de bimatoprost al 0.03% para la PIO elevada. LUMIGAN® se deberá utilizar con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con una capsula del lente posterior rota, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (por ejemplo cirugía intraocular, oclusiones de las venas retinales, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

Pigmentación del iris

Se ha reportado aumento de la pigmentación del iris cuando se ha administrado la solución de Bimatoprost. A los pacientes se les deberá informar del potencial de aumento de la pigmentación café del iris, la cual es probable que sea permanente. El cambio en la pigmentación se debe al aumento del contenido de melanina en los melanocitos y no al aumento del número de melanocitos. Se desconocen los efectos en el largo plazo del aumento de la pigmentación iridial. Los cambios en el color del iris observados con la administración oftálmica de bimatoprost podrían no hacerse evidentes por varios meses o años. El tratamiento no parece afectar ni los nevos ni las pecas del iris.

Pigmentación del Tejido Periorbital

Se ha reportado que la solución oftálmica de bimatoprost produce cambios en los tejidos pigmentados. Cuando LUMIGAN® al 0.03% (multidosis) fue instilado directamente en el ojo (para el tratamiento de la PIO elevada), los cambios pigmentarios reportados con mayor frecuencia fueron aumento de la pigmentación del tejido periorbital (párpado), de las pestañas y del iris (Informes de los Estudios 192024-008 y 192024-009). Se ha reportado que la pigmentación del tejido periorbital es reversible en algunos pacientes.

Crecimiento de vello fuera del área de tratamiento

Existe el potencial de que se presente crecimiento de vello en áreas donde la solución de LUMIGAN® entre repetitivamente en contacto con la superficie de la piel. Por lo tanto, es importante aplicar LUMIGAN® siguiendo las instrucciones y evitar que escurra sobre las mejillas u otras áreas de la piel.

Lesiones y contaminación

Se han recibido reportes de queratitis bacteriana asociada al uso de envases multidosis de productos oftálmicos tópicos. Estos envases han sido inadvertidamente contaminados por pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad ocular concurrente. Los pacientes con disrupción de la superficie epitelial ocular se encuentran en mayor riesgo de desarrollar queratitis bacteriana.

A los pacientes se les deberá dar instrucciones para evitar que la punta del envase dispensador entre en contacto con el ojo o con las estructuras que lo rodean para evitar lesiones oculares y contaminación de la solución (práctica médica estándar).

Uso de lentes de contacto

LUMIGAN® 0.03% (multidosis) contiene el preservante cloruro de benzalconio, el cual podría ser absorbido por los lentes de contacto blandos y ocasionar su decoloración. A los pacientes que utilicen lentes de contacto blandos (hidrofílicos) se les deberán dar instrucciones de retirarse los lentes de contacto antes de la administración de LUMIGAN® (multidosis) y de esperar como mínimo 15 minutos después de la administración antes de volverse a colocar los lentes de contacto blandos (práctica médica estándar).

Únicamente para las Indicaciones de Reducción de la PIO

Posible crecimiento de las pestañas

Antes de iniciar el tratamiento a los pacientes se les deberá informar de la posibilidad de crecimiento de las pestañas, ya que este fenómeno se ha observado durante el tratamiento con análogos de las prostaglandinas, incluido LUMIGAN® (Informes de los Estudios 192024-008, 192024-009, 192024-014 y MM-HTL-001).

Condiciones Inflamatorias u otros Glaucomas

LUMIGAN® no ha sido estudiado en pacientes con condiciones oculares inflamatorias, neovasculares, inflamatorias, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma congénito ni glaucoma de ángulo estrecho.

Uso con Análogos de las Prostaglandinas

En estudios de LUMIGAN® al 0.03% 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 (Informes de los Estudios 192024-008 y 192024-009). A los pacientes que utilicen LUMIGAN® con otros análogos de las prostaglandinas se les deberá monitorear para determinar cambios en su presión intraocular.

8. INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO:

No se han realizado estudios de interacción. No se prevén interacciones en los seres humanos, porque las concentraciones sistémicas de bimatoprost son extremadamente bajas (menos de 0.2 ng/mL) después de la dosificación ocular con gotas oftálmicas de bimatoprost al 0.03%. Bimatoprost es metabolizado por múltiples enzimas y rutas, y no se ha observado ningún efecto sobre las enzimas hepáticas metabolizadoras de los medicamentos en estudios preclínicos en ratas y monos (Informe del Estudio PK-99-100). En estudios clínicos, las gotas oftálmicas de Lumigan® al 0.03% (multidosis) se utilizaron concomitantemente con un sinnúmero de agentes betabloqueadores oftálmicos diferentes sin evidencia de interacciones. El uso concomitante de LUMIGAN® y de agentes antiglaucomatosos diferentes a betabloqueadores tópicos no se ha evaluado durante la terapia adyuvante del glaucoma. Existe el potencial de que disminuya el efecto reductor de la PIO de los análogos de prostaglandinas (por ejemplo, LUMIGAN®) en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular cuando es utilizado con otros análogos de las prostaglandinas (Ver sección 7, Advertencias y Precauciones).

9. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS:

EMBARAZO

No hay estudios adecuados y bien controlados de la administración de LUMIGAN® en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductivos realizados en animales no siempre predicen la respuesta humana, LUMIGAN® se deberá administrar durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

LACTANCIA

Se desconoce si la solución del LUMIGAN® es excretada en la leche materna humana, aunque en estudios realizados en animales, se ha demostrado que bimatoprost es excretado en la leche materna. Debido a que medicamentos son excretados en la leche materna humana, se deberá ejercer precaución al administrar LUMIGAN® a mujeres lactantes.

USO PEDIÁTRICO

El uso en pacientes pediátricos no ha sido evaluado y por lo tanto el uso no está recomendado en niños ni adolescentes.

USO GERIÁTRICO

No se han observado diferencias clínicas generales en cuanto la seguridad o la eficacia entre pacientes geriátricos y otros pacientes adultos. (Reporte de los estudios 192924-032, 192024-012, PK-00-065; Reporte de los Estudios de 3 meses 192024-008 y 192024-009).

DISFUNCIÓN RENAL

No hay información específica de esta población de pacientes y el producto se deberá utilizar por lo tanto con precaución en este tipo de pacientes.

DISFUNCIÓN HEPÁTICA

LUMIGAN® no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática entre moderada y severa y se deberá utilizar por lo tanto con precaución en este tipo de pacientes. En los pacientes con historia de enfermedad hepática leve o con una ALT, AST y/o bilirrubina anormales en la línea de base, LUMIGAN® (bimatoprost al 0.03%) no tuvo ningún efecto adverso sobre la función hepática en 48 meses [Reporte de los Estudios 192024-008 y 192024-009 (estudios de fase 3 de 1 año) y 192024-014 (extensión de los estudios de fase 3 hasta por 48 meses en total)].

LUMIGAN® no ha sido estudiada en pacientes con compromiso de la función respiratoria y por lo tanto se deberá utilizar con precaución en estos pacientes. En estudios clínicos, en pacientes con una historia de compromiso de la función respiratoria, no se observaron efectos respiratorios indeseables significativos. (Informe de los estudios a 12 meses 192024-008 y 192024-009).

10. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y DE UTILIZAR MAQUINARIA:

Al igual que ocurre con cualquier tratamiento ocular, si se presenta visión borrosa transitoria con la instilación, el paciente deberá esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o de utilizar maquinaria.

11. REACCIONES ADVERSAS: Estudios Clínicos - LUMIGAN® al 0.03% - Estudios 192024-008, 192024-009, 192024- 018T y 192024-021T

Monoterapia:

Al combinar la información de 12 meses de 2 estudios de monoterapia de fase 3 que compararon la solución de gotas oftálmicas de LUMIGAN® al 0.03% una vez al día con timolol, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (Informe de los Estudios 192024- 008 y 192024-009), los eventos adversos relacionados con el tratamiento, reportados con mayor frecuencia fueron: hiperemia conjuntival (principalmente leve y considerada de naturaleza no inflamatoria) en el 45% de los pacientes, crecimiento de las pestañas (43%) y prurito ocular (15%). Menos del 9% de los pacientes discontinuaron debido a un evento adverso. Los estudios de extensión hasta 5 años no indicaron ningún efecto secundario no observado ya en los estudios de 12 meses (Informes de los Estudios 192024-014 y MMHTL-001).

Los siguientes efectos indeseables se reportaron durante las pruebas clínicas de monoterapia con las gotas oftálmicas de LUMIGAN® al 0.03% y que Allergan consideró que estaban posiblemente asociados al tratamiento. La mayoría fueron oculares, entre leves y moderados, y ninguno fue serio. Los datos fueron incluidos de los tratamientos Una Vez al Día con LUMIGAN® al 0.03% de los estudios que tenían un grupo de control tratado con Timolol (Informes de los Estudios 192024-008, 192024-009, 192024-018T y 192024-021T, estudios de 12 meses) con una N combinada de 739 pacientes tratados con LUMIGAN® al 0.03% y de 504 tratados con Timolol.

La frecuencia se definió así: Muy Común (≥ 1/10); Común (≥ 1/100 y < 1/10); Poco común (≥ 1/1,000 y < 1/100); Raro (≥ 1/10,000 y < 1/1,000); Muy Raro (<1/10,000).

Desórdenes oculares

Muy común: Hiperemia conjuntival/ocular, Crecimiento de las pestañas, Prurito ocular.

Común: Conjuntivitis alérgica, Astenopia, Blefaritis, Pigmentación blefaral, Edema conjuntival, Supuración ocular, Irritación ocular, Dolor ocular, Cambio de color de las pestañas (oscurecimiento), Eritema de los párpados, Prurito de los párpados, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento de la pigmentación del iris, Aumento de la lagrimation, Ardor ocular, Resequedad ocular, Fotofobia, Queratitis punteada, Alteración visual/Visión borrosa.

Poco común: Iritis.

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Común: Hiperpigmentación de la piel.

Poco común: Hirsutismo.

Terapia Adyuvante:

En 2 ensayos clínicos aleatorizados, enmascarados, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, tratados con LUMIGAN® 0.03% solución oftálmica en gotas una vez al día y bloqueador beta dos veces al día (N = 246) [Informes de los Estudios 192024-501 y 192024-502], el único evento adverso adicional relacionado con el tratamiento que aún no ha sido mencionado para la monoterapia fue:

Trastornos oculares

Común: Empeoramiento de la agudeza visual.

EXPERIENCIA POSCOMERCIALIZACIÓN - LUMIGAN® al 0.03%

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso poscomercialización de LUMIGAN® al 0.03% (Documentos de Justificación, 2008, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, 2018, 2021). Como el informe pos comercialización es voluntario y de una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones:

Desórdenes oculares

Cambios periorbitarios y palpebrales asociados con atrofia de la grasa periorbitaria y rigidez de la piel que provocan una profundización del surco palpebral, ptosis palpebral, enoftalmos y retracción palpebral, Eritema (periorbitario), Edema palpebral, Edema macular, Malestar ocular.

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Crecimiento anormal de cabello, cambio de color de la piel.

Desórdenes gastrointestinales

Náuseas

Desórdenes del sistema inmune Reacciones de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica

Desórdenes del sistema nervioso Mareo, Cefalea

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales Asma, exacerbación de asma, disnea.

Desórdenes vasculares Hipertensión

12. SOBREDOSIS:

No hay información disponible de sobredosis en humanos. Si se presenta sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático y de soporte. Si LUMIGAN® es ingerido accidentalmente, la siguiente información podría ser de utilidad: en estudios de 2 semanas con dosis orales en ratas y ratones, las dosis de bimatoprost de hasta 100 mg/kg/día no produjeron ninguna toxicidad. Esta dosis expresada en mg/m² es como mínimo 70 veces mayor que la dosis accidental de un frasco de la solución de gotas oftálmicas de bimatoprost al 0.03% en un niño de 10 kg.

13. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS:

Mecanismo de Acción

Bimatoprost es una prostamida sintética, estructuralmente relacionada con la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}).

LUMIGAN® Indicaciones para la Reducción de la PIO

Grupo farmacoterapéutico: otras preparaciones antiglaucoma Código ATC: S01EE03 Bimatoprost es un potente agente hipotensivo ocular. La eficacia de bimatoprost podría estar relacionada con un mecanismo doble de acción sobre el flujo de humor acuoso que involucra las vías del canal de Schlemm de la red uveoescleral y trabecular (Informe del Estudio 192024-011; Brubaker y otros, 2004; Wan y otros, 2007). Estudios realizados en modelos humanos de las vías de flujo del canal de Schlemm y trabecular han demostrado que bimatoprost produce aumentos importantes de la conductividad hidráulica que son mediados por los receptores de las prostamidas (Wan y otros, 2007).

Eficacia Clínica LUMIGAN® 0.03% (Multifásico)

Estudios de Monoterapia de Fase 3

En dos estudios de fase 3 de 12 meses de duración, se comparó la seguridad y eficacia de LUMIGAN® 0.03% OD, dosis nocturna, como tratamiento en monoterapia para la PIO elevada con la dosis de timolol 0.5% BID y timolol 0.5% BID y timolol 0.5% BID en forma enmascarada, a la terapia LUMIGAN® 0.03% OD y de timolol 0.5% BID en forma enmascarada. En los dos estudios tenían un diseño idéntico, sus datos fueron agrupados para su análisis (Higginbotham y colaboradores, 2002). LUMIGAN® 0.03% OD fue superior a LUMIGAN® 0.03% BID y timolol BID en la reducción de la PIO elevada en cada visita de seguimiento durante las horas 0, 2 y 8 durante la duración completa del estudio de 0, 2 meses. El cambio medio con respecto a la línea base en la PIO durm medidos durante el período de estudio de 12 meses difirieron en no más de 1.3 mmHg a lo largo del día y nunca fueron superiores a 18.0 mmHg.

Extensión de los Ensayos de Monoterapia de Fase 3

Los pacientes de los sitios seleccionados a partir de los ensayos de fase 3 se inscribieron en un estudio de extensión que fue llevado a cabo durante un máximo de 4 años. Un total de 379 pacientes entraron en la fase de extensión. Al final de 2 años de tratamiento (Informe de Estudio 192024-014 de 24 meses), LUMIGAN® 0.03% OD fue superior a LUMIGAN® 0.03% BID y timolol en términos de eficacia en la reducción de la PIO en cada visita de seguimiento para todos los puntos de tiempo. En la visita del mes 24, los pacientes del grupo LUMIGAN® 0.03% BID fueron cambiados, de forma enmascarada, a la terapia LUMIGAN® 0.03% OD, y se les conoce como el grupo BID/OD. Los pacientes que originalmente fueron aleatorizados en el grupo de LUMIGAN® 0.03% OD o en el grupo de timolol BID permanecieron aleatorizados en sus respectivas terapias/ regímenes de tratamiento originales. Al final de los 3 años (Informe de Estudio 192024-014 de 36 meses), LUMIGAN® 0.03% OD mostró una eficacia superior al timolol en todos los puntos de tiempo de seguimiento. Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio medio desde la PIO basal en la noche en cualquier visita de seguimiento entre los pacientes que habían recibido LUMIGAN® 0.03% OD en todo momento y aquellos que cambiaron de LUMIGAN® 0.03% BID a OD.

Al final de los 4 años (Informe de Estudio 192024-015 de 48 meses), LUMIGAN® 0.03% OD mostró una eficacia superior al timolol BID. En un estudio clínico de fase 3b de 6 meses LUMIGAN® 0.03% solución oftálmica en gotas frente a latanoprost, se observó una reducción estadísticamente superior en la PIO media matutina (la cual varió de 7.6 a 8.2 mmHg para bimatoprost frente a -6.0 a -7.2 mmHg para latanoprost) en todas las visitas a lo largo del estudio. Además, en todos los puntos de tiempo de seguimiento, los valores medios de la PIO fueron significativamente menores con bimatoprost que con latanoprost (Informe de Estudio 192024-019).

Estudios de Terapia Adyuvante de Fase 3

En un estudio de fase 3 de 12 semanas, se comparó la seguridad y eficacia de LUMIGAN® 0.03% OD (inchei) con latanoprost 0.005% OD (inchei), cada uno como tratamiento adyuvante con un bloqueador beta, en pacientes con glaucoma o hipertensión que no fueron controlados adecuadamente con terapia con bloqueadores beta únicamente (Informe de Estudio 192024-501).

Como tratamiento adyuvante a la terapia con bloqueadores beta tópicos, LUMIGAN® 0.03% administrado OD fue tan efectivo como latanoprost 0.005% administrado OD para reducir la PIO elevada. En el mes 3, la PIO durm medidos en las horas 0, 2 y 8 osciló entre 14 y 17.0 mm Hg con LUMIGAN® 0.03% OD y de 16.8 a 17.52 mm Hg con latanoprost OD, cada uno administrado de forma complementaria con un bloqueador beta tópico (BID), durante 3 meses (Informe de Estudio 192024-501).

Se completó un estudio de fase 3 de 12 meses de LUMIGAN® 0.03% como tratamiento adyuvante de la PIO elevada (Informe de Estudio 192024-502 de 12 meses). Este fue un estudio paralelo, multicéntrico, doble enmascarado, aleatorizado, controlado con vehículo, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular que no estaban controlados con terapia de bloqueadores beta únicamente. El propósito del estudio consistió en comparar la seguridad y eficacia de la solución oftálmica LUMIGAN® 0.03% administrada OD con la solución oftálmica LUMIGAN® 0.03% administrada BID y con la solución oftálmica vehículo administrada BID, cada una administrada de forma complementaria con un bloqueador beta tópico (BID), durante 3 meses. Con el fin de proporcionar datos adicionales sobre el efecto de la solución oftálmica LUMIGAN® 0.03% OD, se incluyó un grupo de control con LUMIGAN® 0.03% OD, de manera complementaria con un bloqueador beta tópico administrado BID, continuó durante 9 meses adicionales. Los pacientes que previamente recibieron tratamiento con vehículo fueron asignados al azar a uno de los 3 brazos de tratamiento activo de la extensión de 9 meses.

Los resultados demostraron que tanto LUMIGAN® 0.03% OD/bloqueador beta como LUMIGAN® 0.03% BID/bloqueador beta fueron superiores al vehículo BID/bloqueador beta en la reducción de la PIO elevada en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular inadecuadamente controlada con bloqueadores beta únicamente. Sin embargo, se observó la superioridad de LUMIGAN® 0.03% OD/bloqueador beta en comparación con LUMIGAN® 0.03% OD/bloqueador beta en el cambio desde la línea base en puntos de tiempo aislados particularmente en la hora 8. Además, el efecto de reducción de la PIO de LUMIGAN® 0.03% OD de forma complementaria con un bloqueador beta tópico se mantuvo durante todo el año de duración del estudio.

Indicación para la Reducción de la PIO

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

Todas las Indicciones

En los ensayos clínicos no se han observado efectos clínicamente relevantes relacionados con el tratamiento con respecto a la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

En los pacientes inscritos en los estudios a largo plazo de LUMIGAN® 0.03% (multifásico) que tenían antecedentes de enfermedad hepática o ALT, AST y/o bilirrubina anormales al inicio del estudio, LUMIGAN® 0.03% no tuvo ningún efecto adverso sobre la función hepática durante 46 meses. Con respecto a las pruebas de función hepática, la revisión de los datos generales del ensayo clínico para LUMIGAN® 0.03% mostró que la gran mayoría de los valores de los pacientes permanecieron relativamente inalterados en todos los grupos de tratamiento durante el período de estudio. Cuando pareció haber un empeoramiento clínicamente relevante, fue posible documentar un historial médico o una medicación concomitante que por lo menos podía explicar la anomalía. Esto sugiere que los pacientes con disfunción hepática leve no presentan un mayor riesgo de empeoramiento de la enfermedad establecida.

14. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

Absorción y Exposición Sistémica al Medicamento

Bimatoprost penetra bien la córnea y la esclera humana in vitro. El coeficiente de permeabilidad corneal promedio fue de 3.24 x 10⁻⁶ cm²/seg. Bimatoprost penetró el tejido escleral humano mejor que el tejido corneal con un coeficiente de permeabilidad corneal promedio de 1.54 x 10⁻⁶ cm²/seg (Informe del Estudio PK-983-078). Después de la administración ocular, la exposición sistémica de bimatoprost es muy baja sin acumulación con respecto al tiempo. Después de la administración ocular una vez al día de 1 gota de bimatoprost al 0.03% en los dos ojos de sujetos sanos durante 2 semanas, las concentraciones en sangre alcanzaron su pico en el término de 10 minutos después de la dosificación y declararon por debajo del límite inferior de detección (0.025 ng/mL) en el plasma a las 1 y 2 horas después de la administración. Los valores promedio de la C₀, y de la AUC₀₋₁₂, fueron similares en los días 7 y 14 con aproximadamente 0.06 ng/mL y 0.09 ng/hora/mL, respectivamente, lo que indica que la concentración estable del medicamento se alcanzó durante la primera semana de dosificación ocular (Informes de los Estudios 192024-008 y PK-98-119). Se midieron las concentraciones en sangre de bimatoprost de pacientes con glaucoma o hipertensión ocular en 2 estudios Fase 3 de seguridad y la eficacia y en el tratamiento de extensión de 9 meses. Las muestras fueron tomadas a las 0, 2 y 8 horas después de la administración ocular una vez al día después de la dosis nocturna el día 0 y las 3, 6 y 12 meses. Las concentraciones en sangre de bimatoprost fueron similares a las que se observaron en sujetos normales sanos y no se presentó ninguna acumulación sistémica importante del medicamento con respecto al tiempo. El metabolito ácido C-1 (AGN 191522) fue típicamente no medible en las muestras de sangre de estos estudios (Informes de los Estudios 192024-008, 192024-009, 192024-008, PK-00-039 y PK-00-039).

Distribución

Bimatoprost es moderadamente distribuido en los tejidos del cuerpo y el volumen sistémico de distribución en los seres humanos en estado estable fue de 0.67 L/kg. En la sangre humana, bimatoprost reside principalmente en el plasma (Informes de los Estudios 192024-005 y PK-99-001). Bimatoprost se unió aproximadamente en un 89% a las proteínas del plasma humano en concentraciones que fluctuaron entre 1 y 250 ng/mL de una forma independiente de la concentración. (Nota: la concentración libre del medicamento se utilizó para calcular el margen de seguridad de bimatoprost entre la especie). Hasta el 20% de bimatoprost se unió de manera reversible a la melánina sintética en concentraciones que fluctuaron entre 0.2-100 µg/L, de una forma también independiente de la concentración (Informes de los Estudios PK-98-126, PK-99-045 y PK-99-121).

Metabolismo

Bimatoprost no es metabolizado ampliamente en el ojo humano (Informe del Estudio BIO- 95-087) y es la especie circulante principal en la sangre una vez llega a la circulación sistémica después de la dosificación ocular. Bimatoprost experimenta luego glucuronidación, hidroxilación, N-deetilación y desaminación para formar una variedad diversa de metabolitos. Los conjugados glucuronidos de bimatoprost son el metabolito más abundante excretado en la orina y las heces (Informes de los Estudios PK-98-013, PK-97-004, PK-99-037, PK-99-113 y PK-99-047). Existe evidencia de que la hidrólisis de bimatoprost en la forma de ácido libre no es un prerrequisito para su actividad hipotensiva ocular (Krauss y Woodward, 2004; Cantor y otros, 2007). Los efectos del tratamiento con bimatoprost sobre las enzimas hepáticas metabolizadoras del medicamento se investigaron en ratas y monos después de 5 meses de administración intravenosa diaria. Las exposiciones sistémicas del medicamento fueron como mínimo 4,000 veces mayores que las observadas en los seres humanos después de la administración oftálmica una vez al día. Se determinó que bimatoprost no tuvo ningún efecto importante sobre ninguna de las actividades de las enzimas microsomiales hepáticas en monos cinómicos. En las ratas hembras, se observó un aumento de la actividad de la UGP glucuronidación en los ratones machos. Sin embargo, este hallazgo no es considerado clínicamente relevante ya que el bimatoprost exhibe perfiles de eficacia y seguridad similares tanto en la población joven como en la de edad avanzada (Informes de los Estudios 192024-012 y PK-00-066; Informes de los Estudios 192024-008 y 192024-009 de 3 meses).

El 25% de la dosis fue recuperada en las heces, de los cuales el 15-40% fueron eliminados como fármaco inalterado (Informes de los Estudios 192024-005 y PK-99-001).

Farmacocinética en Situaciones Clínicas Especiales

No hubo acumulación sistémica significativa de bimatoprost después de la dosificación dos veces al día durante 7 días en pacientes jóvenes (19-44 años, media = 26.5) o pacientes ancianos (60-80 años, media = 71.0) (Informes de los Estudios PK-00-061 y PK-00-061). El bimatoprost apareció rápidamente en la sangre en ambos grupos de edad. No se observó ningún aumento en el número de melanocitos asociado con la pigmentación. Parece que el mecanismo de aumento de la pigmentación del iris se debe a una mayor estimulación de la producción de melánina en los melanocitos y no a un aumento en el número de melanocitos (Informe de Estudio BIO-00-329). No se observaron efectos sistémicos relacionados con el tratamiento en monos cinómicos a las que se les administró 0.1 y 0.1 mg/kg de bimatoprost por vía intravenosa durante 17 semanas (Informe de Estudio 6177-113). El aumento en la pigmentación del iris observado a las 13 semanas en el estudio ocular no fue observado a las 17 semanas en el estudio IV. Este hallazgo sugiere que los efectos locales son importantes y pueden estar relacionados con el tiempo medio de residencia del ojo. Los monos a los que se les administró 1 gota de bimatoprost al 0.03% una vez al día o dos veces al día a bimatoprost al 0.1% dos veces al día durante 52 semanas mostraron un aumento relacionado con la dosis en la prominencia de los surcos periorculares, lo que tuvo como resultado un ensanchamiento de la fisura palpebral del ojo tratado (Informe de Estudio 6177-110). La prevalencia de la lesión histopatológica y la reversibilidad fue evidente. Los efectos ováricos y hepáticos fueron reversibles y se consideraron despois de la exposición ocular. La dosis más alta (0.1% dos veces al día) produjo por lo menos 65 veces la exposición sistémica al fármaco observada en humanos tratados con 1 gota en cada ojo de bimatoprost al 0.03% una vez al día durante 2 semanas.

También se observó este efecto con la administración intravenosa de 0.01 mg/kg/día en monos durante 17 semanas (Informe de Estudio 6177-113). La administración intravenosa de 0.01 mg/kg/día produjo un AUC₀₋₂₄ 235 veces mayor que el de los seres humanos que recibieron un 0.03% de forma ocular OD. En ambos estudios, los efectos periorculares fueron resueltos tras la interrupción del tratamiento. No se detectaron anomalías funcionales o anatómicas del ojo. Se desconoce la causa subyacente de la prominencia de los surcos y el ensanchamiento de las fisuras palpebrales observadas con la administración ocular en monos. Dado que se observaron cambios periorculares tanto con la administración intravenosa ocular como intravenosa de bimatoprost, estos estudios sugieren que existen efectos locales específicos del receptor subyacentes a los efectos periorculares en monos. Dado que los efectos periorculares se produjeron con exposiciones que variaron de 8 a 235 veces mayores que las de los seres humanos, dado el régimen clínico máximo previsto, el riesgo para los seres humanos es bajo.

No se observaron efectos en ratones que recibieron 4 mg/kg/día de bimatoprost por vía oral durante 3 meses (Informe de Estudio ALG 043974324). Esta dosis logró una exposición sistémica que fue por lo menos 145 veces mayor que aquella observada en humanos tratados con el régimen clínico previsto. Los ratones hembra que recibieron dosis orales de 8 mg/kg/día mostraron una proliferación foliculocítica reversible. Esta observación únicamente se realizó en ratones y en una dosis que excedió en gran medida la exposición humana prevista (460 veces más alta).

Se observó una disminución en el consumo de alimentos y un aumento de la alánina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en ratas macho que recibieron ≥8 mg/kg/día durante 13 semanas (Informes de los Estudios ALG 044582455 y ALG 042974323). Se observaron disminuciones reversibles en el peso corporal y de aumento en el peso corporal en ambos sexos con ≥4 mg/kg/día. Se observó un aumento reversible en el peso ovárico acompañado de una regresión retardada de los cuerpos luteales en las hembras que recibieron ≥4 mg/kg/día. Los efectos ováricos fueron observados únicamente en ratas nulíparas y dado que estos efectos no fueron observados en otras especies o ratas preñadas, lo que sugiere que el bimatoprost puede afectar de manera única el ciclo lúteo en ratas nulíparas. La especificidad de la especie y los márgenes de exposición considerables indican que el riesgo de efectos ováricos es insignificante en los seres humanos. No hubo efectos relacionados con el fármaco en ninguno de los dos sexos con una dosis de 0.1 mg/kg/día. Se observó una ligera disminución (%) en el peso corporal en las hembras (2 mg/kg/día) en comparación con el grupo de control en el estudio de 1 año en ratas (Informe de Estudio ALG 05692437). Se produjo un ligero aumento en la actividad de las transaminasas (aproximadamente 3 veces) en los machos de todos los grupos de dosis, pero estos cambios no se asociaron con ninguna lesión histopatológica y la reversibilidad fue evidente. Los efectos ováricos y hepáticos fueron reversibles y se consideraron despois de la exposición ocular. La dosis más alta (0.1% dos veces al día) produjo por lo menos 65 veces la exposición sistémica al fármaco observada en humanos tratados con 1 gota en cada ojo de bimatoprost al 0.03% una vez al día durante 2 semanas.

También se observó este efecto con la administración intravenosa de 0.01 mg/kg/día en monos durante 17 semanas (Informe de Estudio 6177-113). La administración intravenosa de 0.01 mg/kg/día produjo un AUC₀₋₂₄ 235 veces mayor que el de los seres humanos que recibieron un 0.03% de forma ocular OD. En ambos estudios, los efectos periorculares fueron resueltos tras la interrupción del tratamiento. No se detectaron anomalías funcionales o anatómicas del ojo. Se desconoce la causa subyacente de la prominencia de los surcos y el ensanchamiento de las fisuras palpebrales observadas con la administración ocular en monos. Dado que se observaron cambios periorculares tanto con la administración intravenosa ocular como intravenosa de bimatoprost, estos estudios sugieren que existen efectos locales específicos del receptor subyacentes a los efectos periorculares en monos. Dado que los efectos periorculares se produjeron con exposiciones que variaron de 8 a 235 veces mayores que las de los seres humanos, dado el régimen clínico máximo previsto, el riesgo para los seres humanos es bajo.

No se observaron efectos en ratones que recibieron 4 mg/kg/día de bimatoprost por vía oral durante 3 meses (Informe de Estudio ALG 043974324). Esta dosis logró una exposición sistémica que fue por lo menos 145 veces mayor que aquella observada en humanos tratados con el régimen clínico previsto. Los ratones hembra que recibieron dosis orales de 8 mg/kg/día mostraron una proliferación foliculocítica reversible. Esta observación únicamente se realizó en ratones y en una dosis que excedió en gran medida la exposición humana prevista (460 veces más alta).

Se observó una disminución en el consumo de alimentos y un aumento de la alánina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en ratas macho que recibieron ≥8 mg/kg/día durante 13 semanas (Informes de los Estudios ALG 044582455 y ALG 042974323). Se observaron disminuciones reversibles en el peso corporal y de aumento en el peso corporal en ambos sexos con ≥4 mg/kg/día. Se observó un aumento reversible en el peso ovárico acompañado de una regresión retardada de los cuerpos luteales en las hembras que recibieron ≥4 mg/kg/día. Los efectos ováricos fueron observados únicamente en ratas nulíparas y dado que estos efectos no fueron observados en otras especies o ratas preñadas, lo que sugiere que el bimatoprost puede afectar de manera única el ciclo lúteo en ratas nulíparas. La especificidad de la especie y los márgenes de exposición considerables indican que el riesgo de efectos ováricos es insignificante en los seres humanos. No hubo efectos relacionados con el fármaco en ninguno de los dos sexos con una dosis de 0.1 mg/kg/día. Se observó una ligera disminución (%) en el peso corporal en las hembras (2 mg/kg/día) en comparación con el grupo de control en el estudio de 1 año en ratas (Informe de Estudio ALG 05692437). Se produjo un ligero aumento en la actividad de las transaminasas (aproximadamente 3 veces) en los machos de todos los grupos de dosis, pero estos cambios no se asociaron con ninguna lesión histopatológica y la reversibilidad fue evidente. Los efectos ováricos y hepáticos fueron reversibles y se consideraron despois de la exposición ocular. La dosis más alta (0.1% dos veces al día) produjo por lo menos 65 veces la exposición sistémica al fármaco observada en humanos tratados con 1 gota en cada ojo de bimatoprost al 0.03% una vez al día durante 2 semanas.

También se observó este efecto con la administración intravenosa de 0.01 mg/kg/día en monos durante 17 semanas (Informe de Estudio 6177-113). La administración intravenosa de 0.01 mg/kg/día produjo un AUC₀₋₂₄ 235 veces mayor que el de los seres humanos que recibieron un 0.03% de forma ocular OD. En ambos estudios, los efectos periorculares fueron resueltos tras la interrupción del tratamiento. No se detectaron anomalías funcionales o anatómicas del ojo. Se desconoce la causa subyacente de la prominencia de los surcos y el ensanchamiento de las fisuras palpebrales observadas con la administración ocular en monos. Dado que se observaron cambios periorculares tanto con la administración intravenosa ocular como intravenosa de bimatoprost, estos estudios sugieren que existen efectos locales específicos del receptor subyacentes a los efectos periorculares en monos. Dado que los efectos periorculares se produjeron con exposiciones que variaron de 8 a 235 veces mayores que las de los seres humanos, dado el régimen clínico máximo previsto, el riesgo para los seres humanos es bajo.

No se observaron efectos en ratones que recibieron 4 mg/kg/día de bimatoprost por vía oral durante 3 meses (Informe de Estudio ALG 043974324). Esta dosis logró una exposición sistémica que fue por lo menos 145 veces mayor que aquella observada en humanos tratados con el régimen clínico previsto. Los ratones hembra que recibieron dosis orales de 8 mg/kg/día mostraron una proliferación foliculocítica reversible. Esta observación únicamente se realizó en ratones y en una dosis que excedió en gran medida la exposición humana prevista (460 veces más alta).

Se observó una disminución en el consumo de alimentos y un aumento de la alánina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en ratas macho que recibieron ≥8 mg/kg/día durante 13 semanas (Informes de los Estudios ALG 044582455 y ALG 042974323). Se observaron disminuciones reversibles en el peso corporal y de aumento en el peso corporal en ambos sexos con ≥4 mg/kg/día. Se observó un aumento reversible en el peso ovárico acompañado de una regresión retardada de los cuerpos luteales en las hembras que recibieron ≥4 mg/kg/día. Los efectos ováricos fueron observados únicamente en ratas nulíparas y dado que estos efectos no fueron observados en otras especies o ratas preñadas, lo que sugiere que el bimatoprost puede afectar de manera única el ciclo lúteo en ratas nulíparas. La especificidad de la especie y los márgenes de exposición considerables indican que el riesgo de efectos ováricos es insignificante en los seres humanos. No hubo efectos relacionados con el fármaco en ninguno de los dos sexos con una dosis de 0.1 mg/kg/día. Se observó una ligera disminución (%) en el peso corporal en las hembras (2 mg/kg/día) en comparación con el grupo de control en el estudio de 1 año en ratas (Informe de Estudio ALG 05692437). Se produjo un ligero aumento en la actividad de las transaminasas (aproximadamente 3 veces) en los machos de todos los grupos de dosis, pero estos cambios no se asociaron con ninguna lesión histopatológica y la reversibilidad fue evidente. Los efectos ováricos y hepáticos fueron reversibles y se consideraron despois de la exposición ocular. La dosis más alta (0.1% dos veces al día) produjo por lo menos 65 veces la exposición sistémica al fármaco observada en humanos tratados con 1 gota en cada ojo de bimatoprost al 0.03% una vez al día durante 2 semanas.

También se observó este efecto con la administración intravenosa de 0.01 mg/kg/día en monos durante 17 semanas (Informe de Estudio 6177-113). La administración intravenosa de 0.01 mg/kg/día produjo un AUC₀₋₂₄ 235 veces mayor que el de los seres humanos que recibieron un 0.03% de forma ocular OD. En ambos estudios, los efectos periorculares fueron resueltos tras la interrupción del tratamiento. No se detectaron anomalías funcionales o anatómicas del ojo. Se desconoce la causa subyacente de la prominencia de los surcos y el ensanchamiento de las fisuras palpebrales observadas con la administración ocular en monos. Dado que se observaron cambios periorculares tanto con la administración intravenosa ocular como intravenosa de bimatoprost, estos estudios sugieren que existen efectos locales específicos del receptor subyacentes a los efectos periorculares en monos. Dado que los efectos periorculares se produjeron con exposiciones que variaron de 8 a 235 veces mayores que las de los seres humanos, dado el régimen clínico máximo previsto, el riesgo para los seres humanos es bajo.

No se observaron efectos en ratones que recibieron 4 mg/kg/día de bimatoprost por vía oral durante 3 meses (Informe de Estudio ALG 043974324). Esta dosis logró una exposición sistémica que fue por lo menos 145 veces mayor que aquella observada en humanos tratados con el régimen clínico previsto. Los ratones hembra que recibieron dosis orales de 8 mg/kg/día mostraron una proliferación foliculocítica reversible. Esta observación únicamente se realizó en ratones y en una dosis que excedió en gran medida la exposición humana prevista (460 veces más alta).

Se observó una disminución en el consumo de alimentos y un aumento de la alánina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en ratas macho que recibieron ≥8 mg/kg/día durante 13 semanas (Informes de los Estudios ALG 044582455 y ALG 042974323). Se observaron disminuciones reversibles en el peso corporal y de aumento en el peso corporal en ambos sexos con ≥4 mg/kg/día. Se observó un aumento reversible en el peso ovárico acompañado de una regresión retardada de los cuerpos luteales en las hembras que recibieron ≥4 mg/kg/día. Los efectos ováricos fueron observados únicamente en ratas nulíparas y dado que estos efectos no fueron observados en otras especies o ratas preñadas, lo que sugiere que el bimatoprost puede afectar de manera única el ciclo lúteo en ratas nulíparas. La especificidad de la especie y los márgenes de exposición considerables indican que el riesgo de efectos ováricos es insignificante en los seres humanos. No hubo efectos relacionados con el fármaco en ninguno de los dos sexos con una dosis de 0.1 mg/kg/día. Se observó una ligera disminución (%) en el peso corporal en las hembras (2 mg/kg/día) en comparación con el grupo de control en el estudio de 1 año en ratas (Informe de Estudio ALG 05692437). Se produjo un ligero aumento en la actividad de las transaminasas (aproximadamente 3 veces) en los machos de todos los grupos de dosis, pero estos cambios no se asociaron con ninguna lesión histopatológica y la reversibilidad fue evidente. Los efectos ováricos y hepáticos fueron reversibles y se consideraron despois de la exposición ocular. La dosis más alta (0.1% dos veces al día) produjo por lo menos 65 veces la exposición sistémica al fármaco observada en humanos tratados con 1 gota en cada ojo de bimatoprost al 0.03% una vez al día durante 2 semanas.

También se observó este efecto con la administración intravenosa de 0.01 mg/kg/día en monos durante 17 semanas (Informe de Estudio 6177-113). La administración intravenosa de 0.01 mg/kg/día produjo un AUC₀₋₂₄ 235 veces mayor que el de los seres humanos que recibieron un 0.03% de forma ocular OD. En ambos estudios, los efectos periorculares fueron resueltos tras la interrupción del tratamiento. No se detectaron anomalías funcionales o anatómicas del ojo. Se desconoce la causa subyacente de la prominencia de los surcos y el ensanchamiento de las fisuras palpebrales observadas con la administración ocular en monos. Dado que se observaron cambios periorculares tanto con la administración intravenosa ocular como intravenosa de bimatoprost, estos estudios sugieren que existen efectos locales específicos del receptor subyacentes a los efectos periorculares en monos. Dado que los efectos periorculares se produjeron con exposiciones que variaron de 8 a 235 veces mayores que las de los seres humanos, dado el régimen clínico máximo previsto, el riesgo para los seres humanos es bajo.

No se observaron efectos en ratones que recibieron 4 mg/kg/día de bimatoprost por vía oral durante 3 meses (Informe de Estudio ALG 043974324). Esta dosis logró una exposición sistémica que fue por lo menos 145 veces mayor que aquella observada en humanos tratados con el régimen clínico previsto. Los ratones hembra que recibieron dosis orales de 8 mg/kg/día mostraron una proliferación foliculocítica reversible. Esta observación únicamente se realizó en ratones y en una dosis que excedió en gran medida la exposición humana prevista (460 veces más alta).

Se observó una disminución en el consumo de alimentos y un aumento de la alánina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en ratas macho que recibieron ≥8 mg/kg/día durante 13 semanas (Informes de los Estudios ALG 044582455 y ALG 042974323). Se observaron disminuciones reversibles en el peso corporal y de aumento en el peso corporal en ambos sexos con ≥4 mg/kg/día. Se observó un aumento reversible en el peso ovárico acompañado de una regresión retardada de los cuerpos luteales en las hembras que recibieron ≥4 mg/kg/día. Los efectos ováricos fueron observados únicamente en ratas nulíparas y dado que estos efectos no fueron observados en otras especies o ratas preñadas, lo que sugiere que el bimatoprost puede afectar de manera única el ciclo lúteo en ratas nulíparas. La especificidad de la especie y los márgenes de exposición considerables indican que el riesgo de efectos ováricos es insignificante en los seres humanos. No hubo efectos relacionados con el fármaco en ninguno de los dos sexos con una dosis de 0.1 mg/kg/día. Se observó una ligera disminución (%) en el peso corporal en las hembras (2 mg/kg/día) en comparación con el grupo de control en el estudio de 1 año en ratas (Informe de Estudio ALG 05692437). Se produjo un ligero aumento en la actividad de las transaminasas (aproximadamente 3 veces) en los machos de todos los grupos de dosis, pero estos cambios no se asociaron con ninguna lesión histopatológica y la reversibilidad fue evidente. Los efectos ováricos y hepáticos fueron reversibles y se consideraron despois de la exposición ocular. La dosis más alta (0.1% dos veces al día) produjo por lo menos 65 veces la exposición sistémica al fármaco observada en humanos tratados con 1 gota en cada ojo de bimatoprost al 0.03% una vez al día durante 2 semanas.

También se observó este efecto con la administración intravenosa de