

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL.



1. COMPOSICIÓN.

Cada 1 mL de **LUMIGAN®** solución oftálmica contiene:

Principio Activo: Bimatoprost 0,3 mg,

Preservante: cloruro de benzalconio,

Excipientes: cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajuste de pH y agua purificada.

2. FORMA FARMACÉUTICA.

LUMIGAN® es una solución oftálmica estéril de bimatoprost al 0,03%.

3. INDICACIONES.

LUMIGAN® está indicado para disminuir la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, que no responden al tratamiento tradicional o bien no lo toleran. (como monoterapia o terapia coadyuvante a beta-bloqueadores).

4. CONTRAINDICACIONES.

LUMIGAN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a bimatoprost o a cualquier otro componente de la formulación.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Fueron reportados oscurecimiento y crecimiento gradual de las pestañas (largo y espesor), oscurecimiento de la piel de los párpados después del tratamiento con **LUMIGAN®** (bimatoprost solución oftálmica) 0,03%. También fue reportado el oscurecimiento del iris en 0,2% de los pacientes tratados durante 3 meses con **LUMIGAN®**. Algunos de estos cambios pueden ser permanentes.

5.1 Posible Crecimiento de Pestañas.

Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben ser informados que puede ocurrir crecimiento y oscurecimiento gradual de las pestañas; ya que se ha observado durante el tratamiento con análogos de prostaglandinas, incluido

Cuando sólo un ojo es tratado, los pacientes deben ser informados de una potencial diferencia cosmética entre ambos ojos respecto al largo, oscurecimiento o engrosamiento de las pestañas y/o cambios de color de la piel del párpado o iris.

5.2 Pigmentación del Iris.

Se ha producido aumento de la pigmentación del iris al administrar la solución de bimatoprost, de modo que los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad del oscurecimiento del iris, el que puede pasar desapercibido por varios meses o años, pudiendo llegar a ser permanente.

El cambio de pigmentación es debido al aumento del contenido de melanina en los melanocitos y no a un incremento en el número de melanocitos; siendo desconocidos los efectos a largo plazo.

Aparentemente no se ven afectados las pecas ni nevus del iris por el tratamiento.

5.3 Pigmentación del Párpado.

Se ha reportado que la solución oftálmica de bimatoprost causa cambios en tejidos pigmentados. Cuando **LUMIGAN®** 0,03% (multidosis) fue instilado directamente en el ojo (para el tratamiento de PIO elevada), la notificación más frecuente fue el aumento de la pigmentación del tejido periorbital (párpado), pestañas e iris. Se ha reportado que la pigmentación del párpado puede ser reversible en algunos pacientes.

5.4 Contaminación y Lesiones.

También debe instruirse a los pacientes sobre impedir el contacto del dispensador del envase con el ojo, las estructuras que rodean el ojo, dedos, o cualquier otra superficie con el objeto de impedir la contaminación de la solución con bacterias que se sabe que causan infecciones oculares.

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada al uso de frascos multidosis de productos oftálmicos, los cuales en la mayoría de los casos habían sido contaminados por pacientes que presentaban enfermedades oculares recurrentes. Pacientes con una alteración en la superficie del epitelio ocular presentan un mayor riesgo de desarrollar queratitis bacteriana.

5.5 Uso de Lentes de Contacto.

Se debe advertir a los pacientes que **LUMIGAN®** contiene cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido por los lentes de contacto blandos y causar su decoloración. Los pacientes se deben retirar las lentes antes de la instilación de **LUMIGAN®** y pueden ser puestos nuevamente 15 minutos después de la administración.

5.6 Inflamación Intraocular.

LUMIGAN® se debe utilizar con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis), porque la inflamación podría ser agravada.

5.7 Edema Macular.

Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con solución oftálmica de bimatoprost para la PIO elevada. **LUMIGAN®** debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con desgarramiento de la cápsula posterior del lente, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (por ejemplo: cirugía intraocular, oclusión de la vena retiniana, enfermedades inflamatorias oculares y retinopatía diabética).

5.8 Crecimiento del Vello Fuera del Área de Tratamiento.

Existe la posibilidad de que se produzca crecimiento de vello en las zonas de la piel donde la solución de LUMIGAN® tenga contacto reiterado; por este motivo es importante aplicar LUMIGAN® según las instrucciones para evitar que escurra hacia la mejilla u otras áreas de la piel.

5.9 Condiciones Inflamatorias o Glaucoma.

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

5.10. Uso con Análogos de Prostaglandina.

En estudios con LUMIGAN® 0,03% en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, se ha demostrado que la exposición frecuente del ojo a más de una dosis de bimatoprost al día puede disminuir el efecto terapéutico sobre PIO elevada. Los pacientes que utilizan LUMIGAN® con otros análogos de prostaglandinas deben ser monitorizados para detectar cambios en la presión intraocular.

6. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS.

Grupo Faracológico: Otros antiglaucomatosos

Código ATC: S01EE03

6.1 Mecanismo de Acción.

Bimatoprost es una prostamida, un análogo sintético de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ (PG $F_{2\alpha}$) con potente actividad hipotensora ocular. Selectivamente imita los efectos de una sustancia natural llamada prostamida $F_{2\alpha}$, la cual es biosintetizada a partir de la anandamida por una vía que involucra la COX-2, pero no la COX-1, lo que sugiere una nueva vía para la síntesis de amidas lipídicas endógenas que reducen la presión intraocular (PIO). Bimatoprost difiere de las prostaglandinas, puesto que no estimula ningún receptor prostanoídeo previamente descrito, no es mitógena, no contrae el útero humano y es electroquímicamente neutro. Bimatoprost reduce la PIO en humanos porque aumenta el flujo del humor acuoso tanto a través de las redes trabeculares como de la ruta úveo-escleral.

La eficacia de Bimatoprost, podría estar relacionada a un doble mecanismo de acción sobre el flujo de salida del humor acuoso que involucra las vías uveoescleral y de la malla trabecular en el canal de Schlemm. Estudios realizados en modelos humanos de estas vías han demostrado que bimatoprost produce incrementos marcados en la conductividad de líquidos que son mediados por el receptor de la prostamida.

a) Estudios In vitro.

La farmacología de bimatoprost ha sido caracterizada ampliamente por métodos funcionales y unión de radioligando. Bimatoprost exhibió una potente actividad en preparaciones de prostamidas tales como iris de gato, y parénquima de pulmón de gato, pero no tuvo actividad farmacológica significativa en diversas preparaciones estándar del receptor prostanoídeo FP, las que incluyeron útero humano, células Swiss 3T3 y células endoteliales vasculares. De acuerdo a estudios en receptores naturales y recombinantes, bimatoprost no tuvo interacción significativa con los receptores

prostanoides DP, EP, FP, IP o TP y otros receptores diana (adenosina, adrenérgico, canabinoide, colinérgico, dopamina, endotelina y serotonina) que se sabe que están involucrados en la mediación de la presión intraocular (ver tabla 1).

Tabla 1. Diferentes Preparaciones Biológicas y Sus Valores Asociados.

FARMACOLOGÍA DE BIMATOPROST	
Preparaciones Biológicas	Valores E.C/I.C (nM)
Preparación de prostamida (iris de gato)	34
Preparación prostamida (parénquima pulmón de gato)	36
FP Humana (unión recombinante)	>10.000
EP ₁ Humana (células HELL, señal de Ca ²⁺)	>10.000
EP ₂ Humana (Unión recombinante)	>10.000
EP ₃ Humana (Unión recombinante)	>10.000
EP ₄ Humana (Unión recombinante)	>10.000
DP Humana (Plaquetas, inhibición agregación ADP)	Sin Actividad
IP Humana (Plaquetas, inhibición agregación ADP)	Sin Actividad
TP Humana (Agregación plaquetaria) (Arteria umbilical)	Sin Actividad >10.000

Además, bimatoprost y agonistas del receptor FP estimulan la señalización de calcio intracelular, pero en diferentes poblaciones celulares de la misma preparación de esfínter de iris de gato. Estos estudios demuestran que bimatoprost es farmacológicamente diferente, y su actividad no involucra interacción con el receptor de prostanoide FP o cualquier otro receptor prostanoide conocido. Sin embargo, resultados de estudios en ratones FP-knockout han mostrado que los efectos de bimatoprost en PIO dependen del gen intacto del receptor FP. Estudios recientes han revelado que bimatoprost interactúa con el receptor FP-altFP para inducir alteraciones en el segundo mensajero de la señalización. Por lo tanto, complejos FP-altFP pueden representar la base subyacente de la farmacología de bimatoprost.

b) Estudios In vivo.

Se han publicado estudios de los efectos de bimatoprost en PIO y diámetro de pupila en monos Cynomolgus y perros Beagle, donde a concentraciones de 0,001%, 0,01% y 0,1% aplicadas tópicamente dos veces al día durante 5 días, produjo disminución significativa en la PIO de 3-4 mmHg en monos y 3 a >5 mmHg en perros, ambos grupos con presión ocular normal. El efecto miótico de bimatoprost pareciera ser especie específico, ya que se observó disminución del diámetro de pupila sólo en perros Beagle. Estudios adicionales de una dosis diaria por un día en monos Cynomolgus con hipertensión ocular inducida con láser y dosis de 1 vez al día durante 5 días en perros Beagle confirmó que bimatoprost 0,001%, 0,01% y 0,1% como un potente agente hipotensor ocular. No hay evidencia de taquifilaxis aparente en los estudios con monos

y perros. Por otro lado, en perros Beagle, la respuesta de hiperemia de la superficie ocular a bimatoprost estaba dentro de los rangos normales para dosis de 0,001% y 0,01% y medio a moderado para dosis de 0,1%. Más recientemente se ha visto que la respuesta hipotensora ocular a bimatoprost es inhibida por los antagonistas de prostamidas AGN 211336, mientras que la respuesta a latanoprost no fue afectada. Esto demuestra que los efectos de bimatoprost en PIO son mediadas por el receptor de prostamida.

Los efectos de bimatoprost sobre la presión sanguínea y frecuencia cardiaca fueron determinados en ratas Sprague-Dawley anestesiadas, para lo cual se administró bimatoprost como bolus intravenoso en dosis de 0,01 mg/kg, 0,1 mg/kg y 1 mg/kg, cuyo resultado fue un pequeño aumento transitorio (10%, 12%) de presión sanguínea a dosis 0,1 mg/kg y 1 mg/kg respectivamente; y una pequeña disminución transitoria de la frecuencia cardiaca a la mayor dosis de 1 mg/kg. La menor dosis de 0,001 mg/kg no tuvo efectos sobre la presión sanguínea y frecuencia cardiaca. Por otro lado, una inyección intraperitoneal de bimatoprost 0,1, 1 y 10 mg/kg no alteró la actividad motora autónoma de ratones Swiss Webster. A monos Cynomolgus se les administró diariamente bimatoprost en inyecciones intravenosas con dosis 0,01; 0,1 o 1 mg/kg/día durante 17 semanas, donde no se observaron efectos relacionados al fármaco en el electrocardiograma o presión sanguínea. Los resultados toxicocinéticos durante las 17 semanas mostraron que la $C_{m\acute{a}x}$ de bimatoprost sanguíneo fue de 20,2; 150 o 854 ng/mL para 0,01; 0,1 o 1,0 mg/kg/day respectivamente. La relación de animal a $C_{m\acute{a}x}$ humano para bimatoprost (0,03%, ambos ojos, una vez al día en humanos) es 740, 5.480, o 31.356 respectivamente.

6.2 Eficacia Clínica.

La PIO elevada presenta un mayor factor de riesgo en pérdida del campo visual en glaucomatosos. Mientras más alto es el nivel de PIO, mayor probabilidad de daño del nervio óptico y pérdida del campo visual.

En 2 estudios clínicos bien-controlados de pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (N=715), los pacientes tuvieron un promedio base de PIO de 26mm Hg. El efecto de disminución de PIO de **LUMIGAN®** (bimatoprost solución oftálmica) 0,03% una vez al día (en la tarde) fue de 8-9mm de Hg medido 12 horas después de la administración, con aproximadamente el 50% de los pacientes que mantuvieron presiones a o bajo 17 mm de Hg. Dos de 474 pacientes (0,4%) tratados con **LUMIGAN®** una vez al día discontinuaron por falta de eficacia. La reducción de PIO con **LUMIGAN®** fue clínica y estadísticamente más efectiva que con timolol 0,5% administrado 2 veces al día (6-7 mm de Hg) en todos los puntos de medición a través del día. En los ensayos clínicos no se observaron efectos sobre la frecuencia cardiaca ni la presión arterial.

La reducción de la presión intraocular se inicia aproximadamente 4 horas después de la primera administración alcanzando el efecto máximo dentro de aproximadamente 8 a 12 horas. La duración del efecto se mantiene por lo menos 24 horas.

En pacientes con historia de enfermedades hepáticas o valores basales anormales de alanino-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y/o bilirubina, Lumigan no tuvo efectos adversos en la función hepática durante 24 meses.

a) Estudios Fase 3 Monoterapia.

Es dos estudios fase 3 de 12 meses de duración, los cuales fueron diseñados idénticamente, se comparó la seguridad y eficacia de **LUMIGAN®** 0,03 % una vez al día (QD), administrado por la noche como monoterapia para el tratamiento de la PIO elevada, frente a **LUMIGAN®** 0,03% dos veces al día (BID) y timolol 0,5% dos veces al día (BID); en total participaron 1.198 pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. Los resultados obtenidos mostraron que **LUMIGAN®** 0,03% QD fue superior a **LUMIGAN®** 0,03% BID y timolol BID en disminuir la PIO elevada en cada visita a las horas 0, 2 y 8 durante los 12 meses que duró el estudio. La presión intraocular matutina (8:00) osciló en promedio -7,9 a -8,8 mmHg, con respecto a los valores iniciales, en pacientes tratados con **LUMIGAN®** 0,03% QD. En cualquier visita, los valores promedio determinados de la PIO diurna durante el periodo de estudio diferían por no más de 1,3 mmHg durante todo el día y nunca fueron mayores a 18,0 mmHg.

b) Extensión de Los Ensayos Fase 3 Monoterapia.

Se seleccionaron 379 pacientes del estudio anterior para hacer una extensión del ensayo durante un máximo de 4 años. Al final de 2 años de tratamiento, **LUMIGAN®** 0,03% QD fue más eficaz que **LUMIGAN®** 0,03% BID y timolol para reducir la PIO en cada visita durante todos los intervalos de tiempo.

En el mes 24, a los pacientes del grupo **LUMIGAN®** 0,03% BID se les cambió el tratamiento a **LUMIGAN®** 0,03% QD, ahora denominados como BID/QD. En tanto los individuos de los grupos **LUMIGAN®** 0,03% QD y timolol BID permanecieron con sus respectivas terapias iniciales. Al final del tercer año **LUMIGAN®** 0,03% QD mostró una eficacia superior al timolol durante todo el tiempo de seguimiento. Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la variación promedio del valor inicial de la PIO a la hora 0, en cualquiera de las visitas, entre los pacientes que habían recibido **LUMIGAN®** 0,03% QD y **LUMIGAN®** 0,03% BID/QD.

Al termino de los 4 años **LUMIGAN®** 0,03% QD mostró mayor eficacia que timolol BID.

En un estudio clínico de 6 meses fase 3b de la solución oftálmica **LUMIGAN®** 0,03% frente a latanoprost, se observó una reducción estadísticamente superior en la disminución promedio de la PIO por la mañana (oscilando entre -7.6 a -8.2 mmHg para bimatoprost versus -6.0 a -7.2 mmHg para latanoprost) en todas las visitas durante el estudio. Además, en todos los puntos de seguimiento, los valores promedio de la PIO fueron significativamente menores con bimatoprost que con latanoprost.

c) Estudios Fase 3 Terapia Coadyuvante.

En un estudio fase 3 de 12 semanas, se comparó la seguridad y eficacia de **LUMIGAN®** al 0,03% QD (por la noche) con latanoprost 0,005% QD (por la noche), cada uno como tratamiento coadyuvante a beta bloqueador, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular inadecuadamente controlados sólo con terapia beta-bloqueador.

Como terapia coadyuvante a la de beta bloqueadores, la administración de **LUMIGAN®** 0,03% QD fue tan efectiva como latanoprost 0,005% QD en reducir la PIO elevada. Al tercer mes, el promedio de la PIO diurna en las horas 0, 2, y 8 osciló de 16,14 a 17,07 mmHg con **LUMIGAN®** al 0,03% QD y 16,92 a 17,82 mmHg con latanoprost QD cada uno administrado junto a un beta bloqueador tópico, durante 3 meses.

Se realizó un estudio fase 3 de doce meses de duración con **LUMIGAN®** 0,03% como tratamiento coadyuvante de la PIO elevada, el cual fue multicéntrico, doble ciego, aleatorio y vehículo controlado. Este estudio se llevó a cabo paralelamente en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular con tratamiento no controlado con beta-bloqueadores en monoterapia; cuyo objetivo fue comparar la seguridad y eficacia de la solución oftálmica **LUMIGAN®** 0,03% QD, con una solución oftálmica **LUMIGAN®** 0,03% BID y con un vehículo de solución oftálmica BID, cada uno administrado de forma coadyuvante con un beta bloqueador tópico (dos veces al día), durante 3 meses. Luego, con la finalidad de proporcionar mayor información en cuanto a seguridad y eficacia a largo plazo, se extendió el tratamiento durante 9 meses. Aquellos pacientes que recibieron previamente tratamiento con vehículo fueron aleatoriamente asignados a uno de los 2 grupos de tratamiento activo.

Los resultados demostraron que tanto **LUMIGAN®** 0,03% QD/beta bloqueador como **LUMIGAN®** 0,03% BID/beta bloqueador fueron superiores al vehículo BID/beta bloqueador en reducir la PIO elevada en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular inadecuadamente controlados con beta bloqueadores monoterapia. Sin embargo, la superioridad de **LUMIGAN®** 0,03% QD/beta bloqueador comparado frente a **LUMIGAN®** 0,03% BID/beta bloqueador en la variación de los valores basales fue observada en puntos aislados, particularmente a la hora 8. Además, el efecto de reducción de la PIO de **LUMIGAN®** 0,03% QD/beta bloqueador se mantuvo durante todo el año que duró el estudio.

Se tiene experiencia limitada en cuanto al uso en pacientes con glaucoma de ángulo abierto con glaucoma pigmentario y pseudoexfoliativo y glaucoma de ángulo crónico con iridotomía evidente.

En ensayos clínicos no se han observado efectos sobre la frecuencia cardíaca y presión sanguínea de relevancia clínica, relacionados al tratamiento.

En estudios a largo plazo con **LUMIGAN®** 0,03% (multidosis) que se realizaron en pacientes con antecedentes de disfunción hepática o niveles anormales de ALT, AST y/o bilirrubina, **LUMIGAN®** 0,03% no tuvo efectos adversos en la función hepática finalizados 48 meses. Con respecto a las pruebas de función hepática, una revisión general de la información de ensayos, clínicos de **LUMIGAN®** 0,03% mostró que la mayoría de los pacientes, en todos los grupos de tratamiento, mantenían valores relativamente constantes durante el periodo de estudio. Cuando aparecieron agravamientos clínicamente relevantes o un medicamento concomitante, fue posible documentar un historial clínico, que podría explicar la anomalía. Esto sugiere que pacientes con disfunción hepática previa no aumenta el riesgo de empeorar la enfermedad establecida.

6.3. DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA.

a) Estudios Toxicidad Aguda y Crónica.

En estudios no clínicos, sólo se observaron efectos a exposiciones por sobre los valores máximos usados en humanos, lo que indica poca relevancia en el uso clínico.

La toxicidad de bimatoprost fue evaluada en estudios de instilación ocular hasta 1 mes en conejos blancos de Nueva Zelanda (NZW), 6 meses en conejos holandeses (DB) y durante 1 mes en perros.

En conejos NZW se observó molestia ocular transitoria leve e hiperemia conjuntival en estudios con concentraciones menores a 0,001% al día 3 y 1 mes. Sin embargo, a conejos que se le administró placebo mostraron la misma respuesta. Perros en tanto exhibieron molestia ocular y eritema conjuntival transitorio leve a bajas concentraciones 0,001% y en controles placebos. La administración de bimatoprost o placebo a conejos DB no produjo sensibilización en ninguno de los estudios. Dado que la sensibilización ocular se observó en conejos NZW y en perros, pero no en conejos BD, aun cuando se les administró la misma solución de bimatoprost y placebo dos veces al día (BID), estos efectos podrían deberse a una mayor frecuencia de aplicación. No se advirtieron efectos sistémicos en el estudio con conejos al mes 6, donde se obtuvo una AUC_{de} aproximadamente 53 veces mayor al valor resultante de bimatoprost utilizado en regímenes clínicos.

No se observaron efectos sistémicos relacionados al tratamiento en monos cynomolgus al instilar 0,03% o 0,1% de bimatoprost oftálmico una o dos veces al día durante un año. Se observó un aumento de la pigmentación del iris en algunos animales en todos los grupos tratados, el cual no estuvo asociado a un aumento del número de melanocitos. Aparentemente el mecanismo por el cual aumenta la pigmentación del iris es debido al aumento de la producción de melanina en el melanocito y no a un aumento de éstos últimos.

Tampoco se observaron efectos sistémicos relacionados al tratamiento en monos cynomolgus a los que se les administró bimatoprost endovenoso de 0,01 a 1,0 mg/kg/día durante 17 semanas. El aumento de la pigmentación del iris a la semana 13 en el estudio ocular, no se observó hasta la semana 17 en el estudio endovenoso. Estos hallazgos sugieren que el efecto local es importante y talvez está relacionado con el tiempo de permanencia de la solución en el ojo.

A monos que se les administró una gota bimatoprost 0,03% QD o BID, o bimatoprost 0,1% BID durante 52 semanas, mostraron un aumento de la prominencia del surco periocular dosis dependiente, resultando en un ensanchamiento de la fisura palpebral del ojo tratado. La gravedad e incidencia de este efecto fue temporalmente relacionado con la dosis. No se observó ningún cambio funcional o microscópico relacionado con el cambio periocular. La dosis más elevada (0,1% BID) produjo al menos 65 veces la exposición sistémica del fármaco observada en humanos tratados con 1 gota en cada ojo de bimatoprost 0,03% BID durante 2 semanas.

Este efecto también fue observado con administración endovenosa de 0,01 mg/kg/día durante 17 semanas en monos, donde se obtuvo una AUC_{de} 235 veces mayor que la obtenida en humanos con 0,03% ocular QD. En ambos estudios el efecto periocular fue resuelto luego de la supresión del tratamiento. No se detectaron anomalías funcionales o anatómicas en el ojo. La causa subyacente de la prominencia de los surcos y ensanchamiento de las fisuras palpebrales observadas con la administración ocular y endovenosa en monos es desconocida. Debido a que los cambios periculares fueron observados con la administración ocular y endovenosa de bimatoprost, estos estudios sugieren que hay un efecto local receptor-específico en monos. Como el efecto pericocular ocurre a exposiciones entre 8 a 235 veces mayores que las administradas en humanos en el régimen de dosis más elevado, el riesgo en humanos es bajo.

No se observaron efectos en ratones a los cuales se les dio 4 mg/kg/día de bimatoprost oral durante 3 meses. Esta dosis alcanzó una exposición sistémica de al menos 149

veces mayor que la observada en humanos tratados con el esquema terapéutico previsto. A ratones hembra se les dio una dosis oral de 8 mg /kg/día donde se observó una proliferación linfática del timo reversible. Esta observación sólo se hizo en ratones a dosis excesivamente superior a la usada en humanos (460 veces mayor).

Una disminución en el consumo de alimentos y un aumento de ALT y AST fueron observados en ratas macho a las que se les dio ≥ 8 mg/kg/día durante 13 semanas. Se observó aumento y disminución del peso reversible en ambos géneros a dosis ≥ 4 mg/kg/día. En hembras se observó un aumento reversible del peso del ovario acompañado de la regresión tardía del cuerpo lúteo al darles dosis ≥ 4 mg/kg/día, este efecto sólo se observó en ratas nulíparas, lo cual sugiere que posiblemente bimatoprost afecta únicamente al ciclo lúteo de esta especie. La especificidad de especie y el amplio margen de exposición indican que el riesgo del efecto en el ovario no es significativo en humanos. No hubo efectos asociados a fármacos en ninguno de los géneros a dosis 0,1 mg/kg/día; mientras que a una dosis 2 mg/kg/día se observó una ligera disminución del peso (9%) en hembras versus el control en el estudio de un año en ratas. Hubo un ligero aumento en la actividad transaminasa (3 veces aproximadamente) en los machos de todos los grupos, pero estos cambios no fueron asociados a lesiones histopatológicas que aparentemente fueron reversibles. Los efectos hepáticos y en ovarios fueron reversibles, y considerando la especificidad de especie, estos cambios no han sido observados en ratones y monos a exposiciones sistémicas de 2.800 a 14.000 veces mayores, respectivamente, que las encontradas en humanos al administrar bimatoprost 0,03% ocular.

Se espera que la exposición sistémica después de la aplicación de bimatoprost 0,03% en el margen superior del párpado, no debiera superar la obtenida después de la aplicación ocular en humanos.

b) Carcinogenicidad.

Bimatoprost no resultó carcinogénico, ya sea en ratones o ratas cuando se administra por sonda oral a dosis de hasta 2 mg/kg/día y 1 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 192 y 291 veces la exposición máxima humana recomendada, basada en los niveles de AUC en sangre después de administración oftálmica tópica respectivamente) durante 104 semanas.

c) Estudio de Mutagénesis.

Bimatoprost no fue mutagénico ni clastogénico en el Test de Ames, en los test de linfoma de ratón o en las pruebas en micronúcleos in vivo de ratón.

d) Deterioro de la Fertilidad.

Bimatoprost no dañó la fertilidad en ratas machos ni hembras sometidas a dosis hasta los 0,6 mg/kg/día (aproximadamente 103 veces la dosis recomendada para humanos.).

No se presentaron alteraciones en la fertilidad en ratas cuando se trataron a ratas macho 70 días antes de la cohabitación y a ratas hembra 15 días antes de la copulación. El tratamiento continuó en los machos hasta que se observó la copulación y en hembras hasta el día 7 de gestación. La dosis más alta (0,6 mg/kg/día) alcanzó una exposición sistémica que fue 103 veces la observada en humanos tratados con una gota al 0,03% de bimatoprost en cada ojo una vez al día durante 2 semanas.

e) Estudios Teratogénicos.

Bimatoprost administrado vía oral en dosis de hasta 0,3 o 0,6 mg/kg/día a ratas en periodo de gestación durante los días 6 al 17 produjo aborto, pero no hubo efectos sobre el desarrollo relacionados al fármaco. Este efecto también se vio en ratones que recibieron 0,3 mg/kg/día durante los días 6 al 15 de gestación. El nivel de efecto adverso no observable (NEANO) de bimatoprost en la madre fue de 0,1 o 0,3 mg/kg/día para ratones o ratas respectivamente; de estos resultados se esperaría que el aborto fuera un efecto farmacológico específico de los roedores. La menor dosis efectiva fue 0,3 o 0,6 mg/kg en ratones y ratas respectivamente, donde la exposición sistémica alcanzada (AUC) fue al menos 33 o 103 veces mayor, respectivamente, que la observada en humanos después de la administración tópica oftálmica de bimatoprost 0,03%.

Ratas hembra F₀ recibieron 0,3 mg/kg/día (exposición sistémica estimada 41 veces superior a la usada clínicamente) o mayores causaron toxicidad materna que fue evidenciada como disminución del tiempo de gestación, aumento de la reabsorción embrionaria tardía, muerte fetal, mortalidad postnatal y disminución de peso de las crías (efecto específico en roedores). Sin embargo, no se observaron efectos sobre el desarrollo post natal ni en el desempeño de la copulación de las crías F₁ en los grupos tratados con dosis superiores a 0,1 mg/kg/día. Tampoco se vio afectada la función neuroconductual, los parámetros de seccionamiento cesáreo y camada al administrar dosis superiores a 0,3 mg/kg/día en ratas F₁.

7. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS.

7.1 Absorción y Exposición Sistémica del Fármaco.

Bimatoprost penetra bien tanto la córnea como esclerótica humana in vitro. El coeficiente de permeabilidad promedio en la córnea fue $3,24 \times 10^{-6}$ cm/sec; sin embargo, Bimatoprost penetra mejor el tejido de la esclara mejor que en la córnea con un coeficiente de permeabilidad escleral promedio de $15,5 \times 10^{-6}$ cm/sec (Reporte Estudio PK-1993-078). Después de la administración ocular, la exposición sistémica de Bimatoprost fue muy baja si acumulación en el tiempo. Luego que fue administrada 1 gota de solución oftálmica 0,03% una vez al día, en ambos ojos de 15 sujetos sanos durante 2 semanas, las concentraciones sanguíneas alcanzaron su punto máximo a los 10 minutos después de la aplicación del fármaco, y después de 1,5 horas la concentración disminuyó por debajo del límite inferior de detección (0,025 ng/mL). En tanto los valores medios de C_{max} y AUC_{0-24hrs} fueron similares en los días 7 y 14 aproximadamente 0,08 ng/mL y 0,09 ng·h/mL, respectivamente, lo que indica que se alcanzó una concentración de fármaco constante durante la primera semana de administración.

La concentración sanguínea de Bimatoprost determinada en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular en dos estudios de seguridad y eficacia Fase 3 (N= 88 en tratamiento una vez al día y N=89 en tratamiento dos veces al día). Las muestras fueron recolectadas aproximadamente 5 minutos después de la dosis de la noche en el día 0 y a los 3, 6 y 12 meses. Las concentraciones plasmáticas de bimatoprost fueron similares a aquellas observadas en sujetos sanos y no hubo acumulación sistémica significativa de droga en el transcurso del tiempo. El metabolito ácido C-1 (AGN 191522)

normalmente no fue medido en las muestras sanguíneas de estos estudios. (Reportes Estudios 192024-008, 192024-008, 192024-009, PK-00-038 y PK-00-039).

7.2 Distribución.

Bimatoprost es distribuido moderadamente en los tejidos corporales y el volumen de distribución sistémico en humanos en estado estacionario fue 0,67 L/kg. En sangre humana, bimatoprost permanece principalmente en el plasma, donde aproximadamente el 88% se unió a proteínas plasmáticas en concentraciones que varían de 1 a 250 ng/mL que fueron independientes de la dosis. Hasta un 20% de Bimatoprost se unió reversiblemente a melanina sintética en concentraciones que oscilaron de 0,2-100 µg/mL que también fueron concentraciones independientes de la dosis (Reportes de los estudios PK-98-126, PK-99-045 y PK 99-121).

Estudios en conejos y monos mostraron que después de aplicación tópica bimatoprost se distribuyó principalmente en el segmento anterior del ojo, alcanzando las concentraciones más elevadas en la conjuntiva, córnea, esclerótica, iris y el cuerpo ciliar.

7.3 Metabolismo.

Bimatoprost no se metaboliza completamente en el ojo humano y es el principal compuesto circulante en la sangre una vez que alcanza la circulación sistémica después de la administración ocular.

Posteriormente bimatoprost sufre glucuronidación, hidroxilación, N- deetilación y desamidación, para formar una variedad de metabolitos. Los metabolitos más abundantes son conjugados glucurónidos, los que no se espera que sean farmacológicamente activos.

Los conjugados glucurónidos de bimatoprost son el metabolito más abundante excretado en la orina y las heces. Hay evidencia que la hidrólisis de bimatoprost a ácido libre no es un pre-requisito para su actividad hipotensora ocular.

Se investigó en ratas y monos los efectos del tratamiento con bimatoprost sobre las enzimas hepáticas que metabolizan los fármacos, después de un mes de administración intravenosa diaria. La exposición sistémica del fármaco fue por lo menos 4.000 veces mayor que la observada en humanos después de la administración oftálmica QD (una vez al día). Se encontró que bimatoprost no tiene efectos significativos en la actividad enzimática microsomal hepática en monos cynomolgus.

En ratas hembra, se observó un aumento en la actividad de UDP-glucuronosil transferasa, mientras que, en ratas macho, se produjo una reducción marginal en la tasa de 16β-hidroxilación de la testosterona. Se espera que ninguna de estas observaciones tenga consecuencias clínicamente significativas en los seres humanos.

7.4 Eliminación.

Después de una dosis intravenosa de bimatoprost radiomarcado (3,12 µg/Kg) a 6 voluntarios sanos, la concentración sanguínea máxima promedio de la radiactividad total fue 14,5 ng-eq/mL. La radiactividad total fue eliminada del organismo con una vida media corta de 1,74 hrs. La concentración sanguínea máxima de Bimatoprost inalterado fue 12,2 ng/mL y decreció rápidamente con una vida media de eliminación de 0,774 hrs (aproximadamente 45 minutos). La concentración sanguínea de AGN 191522, metabolito ácido C-1, fue mucho más baja que Bimato´prost, la concentración máxima

fue 0,12 ng/mL El clearance plasmático total de bimatoprost fue de 1,50 L/h/Kg (Reportes de los estudios 192024-005 y PK-99-001).

Hasta el 67% de la dosis administrada fue excretada en la orina con sólo una pequeña fracción excretada como droga inalterada, mientras que el 25% de la dosis fue encontrada en las heces de las cuales un 15-40% fue eliminado como fármaco inalterado (Reportes del Estudio 192024-005 y PK-99-001).

7.5 Farmacocinética en Situaciones Clínicas Especiales.

Características en Pacientes de Edad Avanzada.

No hubo acumulación sistémica significativa de bimatoprost al ser administrado dos veces al día durante 7 días tanto en pacientes jóvenes (18-44 años, media= 28,5) como pacientes mayores (65-80 años, media= 71,0). Bimatoprost apareció rápidamente en la sangre en ambos grupos etarios, a una concentración por debajo del límite inferior de detección por 1,5 horas en la mayoría de los pacientes. La exposición sistémica fue mayor en los pacientes mayores tanto para una aplicación diaria como multidosis (124% y 213%, respectivamente); obteniéndose un valor medio de $AUC_{0-24hrs}$ 0,0634 ng*hr/mL, el cual fue estadísticamente significativo mayor que el obtenido en individuos jóvenes 0,0218 ng*hr/mL, esto sugiere la existencia de un efecto asociado a la edad. Sin embargo, este hallazgo no es considerado de relevancia clínica comparado a los perfiles de eficacia y seguridad que bimatoprost presenta en ambos grupos etarios.

8. POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.

La dosis recomendada en adultos de **LUMIGAN®** es de una gota en el (los) ojo (s) afectado(s), una vez al día, en la noche, la cual no debe exceder a una dosis única diaria, pues se ha visto que aumentar la frecuencia de administración puede disminuir el efecto terapéutico (ver sección 5 Advertencias y precauciones).

En caso de olvidar administrar una dosis, se debe aplicar **LUMIGAN®** aplíquelo a la mañana siguiente y la próxima dosis en el horario habitual, en la noche.

LUMIGAN® puede ser administrado concomitantemente con otros productos oftálmicos tópicos para disminuir la PIO. Si se está usando más de un medicamento oftálmico, deben ser administrados con un intervalo de, por lo menos, 5 minutos cada uno.

9. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos.

No se ha anticipado interacciones con otras drogas en humanos ya que las concentraciones sistémicas de bimatoprost 0,03% son extremadamente bajas después de múltiples instilaciones oculares (con menos de 0,2 ng/mL)

Bimatoprost es biotransformado por múltiples enzimas y vías; donde no se han observado efectos sobre enzimas hepáticas que metabolizan fármacos en estudios preclínicos realizados en ratas y monos.

En estudios clínicos, la solución oftálmica de **LUMIGAN®** 0,03% (multidosis) se utilizó en forma concomitante con diferentes agentes oftálmicos beta-bloqueadores, sin evidencia de interacciones.

El uso concomitante de **LUMIGAN®** y agentes antiglaucomatosos distintos a beta-bloqueadores tópicos, no ha sido evaluado durante la terapia coadyuvante del glaucoma. Sin embargo, existe la posibilidad que el efecto sobre PIO elevada de análogos de prostaglandinas (Ej. **LUMIGAN®**) disminuya cuando son utilizados junto a otros análogos de prostaglandinas en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.

10. EFECTOS ADVERSOS.

En aproximadamente 3 a < 10% de los pacientes, ocurrieron eventos oculares adversos, en orden decreciente de incidencia, incluyeron: sequedad ocular, ardor ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo, dolor ocular y disturbios de la visión.

En 1 a < 3% de los pacientes, ocurrieron eventos adversos, como: eritema de los párpados, pigmentación de la piel periocular, irritación ocular, secreción ocular, astenopia, conjuntivitis alérgica, lagrimeo, queratitis puntiforme superficial, y fotofobia.

En menos de 1% de los pacientes fueron reportados: inflamación intra-ocular, mencionada como iritis y pigmentación del iris.

Eventos adversos sistémicos reportados en aproximadamente el 1-5% de los pacientes, en orden descendente de incidencia fueron: infecciones (principalmente resfríos e infecciones del tracto respiratorio superior), dolor de cabeza y resultados elevados de las pruebas de función hepática.

La mayoría de los eventos adversos fueron oculares, suaves a moderados, y no serios; 5,3% (25/474) de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos, independientemente de la causa, con menos de 3% debido a la hiperemia conjuntiva. La frecuencia y severidad de los efectos adversos fueron relacionadas con la dosis y ocurrieron más frecuentemente cuando se excedió la dosis recomendada.

10.1 Experiencia Estudios Clínicos

a) Monoterapia.

Al combinar los datos de dos estudios fase 3 de 12 meses de duración en que se comparó **LUMIGAN®** 0,03% (multidosis) frente a timolol, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular; donde los efectos adversos encontrados con más frecuencia asociados al tratamiento fueron: hiperemia conjuntival en el 45% de los pacientes (en su mayoría leve y se cree que de naturaleza no inflamatoria), crecimiento de las pestañas (43%) y prurito ocular (15 %). Menos del 9 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos. Los estudios de extensión de hasta 5 años no han indicado ningún efecto adverso que no haya sido visto en los estudios de 12 meses.

Durante los estudios clínicos en monoterapia de **LUMIGAN®** 0,03% se reportaron los siguientes efectos adversos, considerados por Allergan como susceptibles a estar relacionados con el tratamiento; en su mayoría oculares que iban de leve a moderado, sin embargo, ninguno fue grave. La información que se incluyó de **LUMIGAN®** 0,03% administrado una vez al día (n= 739 pacientes) fue la que se obtuvo de estudios que tenían un grupo control de timolol (n=504 pacientes).

La frecuencia fue definida de la siguiente manera:

- **Trastornos Oculares**

Muy Frecuente ($\geq 1/10$): Hiperemia conjuntival/Ocular, crecimiento de las pestañas, prurito ocular.

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Conjuntivitis alérgica, astenopía, blefaritis, edema conjuntival, secreción ocular, irritación ocular, dolor de ojos, decoloración de las pestañas (oscurecimiento), eritema en párpados, prurito en los párpados, sensación de un cuerpo extraño en los ojos, aumento de la pigmentación del iris, aumento del lagrimeo, ardor ocular, sequedad ocular, fotofobia, queratitis punteada, alteraciones de la visión/visión borrosa

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$): Iritis

- **Trastornos en Piel y Tejido Subcutáneo**

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Hiperpigmentación de la piel

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$): Hirsutismo

b) Terapia Coadyuvante.

En dos ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, realizados en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, tratados con la solución oftálmica LUMIGAN® 0,03% una vez al día junto a beta-bloqueadores dos veces al día (N = 246); se obtuvo que el único evento adverso relacionado con el tratamiento y que no se incluyó en la lista de monoterapia fue:

- **Trastornos oculares**

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Empeoramiento de la agudeza visual

10.2 Experiencia Post-Comercialización.

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-comercialización de LUMIGAN® en la práctica clínica. Debido a que son reportes voluntarios de una población de tamaño desconocido, no se puede estimar la frecuencia de las siguientes reacciones adversas:

- **Trastornos Oculares:** Periorbital y cambios en los párpados incluyendo la profundización del surco del párpado, eritema (periorbital), edema en párpados, edema macular, discomfort ocular.
- **Trastornos en Piel y Tejido Subcutáneo:** Crecimiento del pelo anormal, descoloración de la piel.
- **Trastornos Gastrointestinales:** Náusea.
- **Trastornos del Sistema Nervioso:** Mareos, dolor de cabeza.

- **Trastornos del Sistema Inmune:** Reacción de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica.
- **Trastornos Respiratorios y Torácicos:** Asma, exacerbación del asma, disnea.
- **Trastornos Vasculares:** Hipertensión.

11. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS.

Al igual que con cualquier tratamiento ocular, si se produce visión borrosa transitoria durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinaria.

12. SOBREDOSIS.

No se dispone de información para sobredosis en humanos; sin embargo, en caso que ocurriera una sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

Si se ingiere accidentalmente **LUMIGAN®**, la siguiente información puede ser útil: estudios realizados en ratas y ratones durante 2 semanas, se les administró bimatoprost en dosis de hasta 100 mg/kg/día, las cuales no produjeron toxicidad. Esta dosis expresada como mg/m² es por lo menos 70 veces mayor que la dosis ingerida accidentalmente de un frasco de solución oftálmica de bimatoprost 0,03 % por un niño de 10 kg.

13. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.

13.1 Embarazo.

Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría C.

En el desarrollo de estudios embrio/fetales en ratones y ratas preñadas se observaron abortos (un efecto farmacológico específico de los roedores) a dosis orales de bimatoprost que alcanzaron por lo menos 33 a 97 veces, respectivamente, de la exposición prevista en humanos, medida por el área bajo la curva en la sangre.

Toxicidad materna, evidenciada por la reducción del período de gestación, muerte fetal, mortalidad postnatal y peso corporal reducido de las crías (todos efectos específicos de los roedores) se observaron cuando las ratas hembras recibieron dosis orales que alcanzaron, por lo menos, 41 veces la exposición prevista en humanos. Los tiempos de cohabitación en los descendientes aumentaron, pero las funciones neurológicas no fueron afectadas.

No hay estudios adecuados y bien controlados de la administración de **LUMIGAN®** en mujeres embarazadas. Considerando que los estudios reproductivos en animales no siempre son indicativos de respuesta humana, **LUMIGAN®** debe ser utilizado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto.

13.2 Lactancia.

No se sabe si la solución de **LUMIGAN®** se excreta en la leche humana, aunque en estudios en animales se ha visto que Bimatoprost se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos son excretados por esta vía, se debe tener precaución cuando se administre **LUMIGAN®** a una mujer en período de lactancia.

13.3 Uso Pediátrico.

El uso en pacientes pediátricos no ha sido evaluado, por lo tanto, no se recomienda su uso en niños o adolescentes.

13.4 Uso Geriátrico.

En general no se han observado diferencias clínicas en la seguridad o eficacia entre pacientes ancianos y otros pacientes adultos.

13.5 Insuficiencia Renal.

No hay información específica para esta población de pacientes, por lo tanto, el producto se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

13.6 Insuficiencia Hepática.

LUMIGAN® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa, por lo tanto, el producto debe ser usado con precaución en este grupo de personas. Sin embargo, no ha presentado efectos adversos sobre la función hepática pasado 48 meses. en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve o valores alterados de ALT, AST y/o bilirrubina.

13.7 Alteración Respiratoria.

LUMIGAN® no ha sido estudiado en pacientes con la función respiratoria comprometida y por lo tanto debe ser usado con precaución en estos pacientes. En estudios clínicos, en aquellos pacientes con un historial de función respiratoria comprometida, no se observaron efectos adversos significativos en las vías respiratorias.

14. PRESENTACIÓN

LUMIGAN® (multidosis) es suministrado estéril en un frasco gotario de plástico opaco (blanco) de polietileno de baja densidad (LDPE) y tapa de poliestireno de alto impacto (HIPS) que contiene 3 mL.

15. ALMACENAMIENTO.

LUMIGAN® debe ser almacenado en su envase original a no más de 30°C.

Número de Lote, fecha de fabricación y vencimiento: Ver en el estuche.

NO NECESITA REFRIGERACION.

16. REFERENCIAS.

Reportes de Estudios Clínicos.

STUDY NUMBER	STUDY TITLE
192024-005 (PK-99-001)	A single-center, open-label study of the pharmacokinetics, mass balance and safety of 3H-AGN 192024 following a single intravenous administration in normal, healthy, male volunteers. Covance Laboratories Inc, 1999. Allergan, 1999.
192024-006 (PK-98-119)	An open-label study of the pharmacokinetics and safety profile following single and multiple ocular doses of AGN 192024 0.03% solution in normal, healthy volunteers. Covance Laboratories Inc, 1998. Allergan, 1998.
192024-008 (PK-00-038)	(12-month report). A multi-center, double-masked, randomized, parallel, three-month study (with treatment extended to one year) of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution, administered once-daily or twice-daily compared with timolol 0.5% ophthalmic solution administered twice-daily, in subjects with glaucoma or ocular hypertension. Allergan, 2000.
192024-009 (PK-00-039)	(12-month report). A multi-center, double-masked, randomized, parallel, three-month study (with treatment extended to one year) of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution, administered once-daily or twice-daily compared with timolol 0.5% ophthalmic solution administered twice-daily, in subjects with glaucoma or ocular hypertension. Allergan, 2000.
192024-011	A randomized, double-masked, single-center, vehicle-controlled, paired-comparison study in normal, healthy volunteers, of the mechanism of action of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution. Allergan, 2000.
192024-012 (PK-00-065)	A single center, open-label, pharmacokinetics and safety study of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution administered twice daily for seven days in normal, healthy, elderly and young patients. PPD Pharmaco/Allergan, 2000.
192024-014 (48-month)	A multicenter, double-masked, randomized, parallel, extension study evaluating the safety and efficacy of bimatoprost 0.03% ophthalmic solution, compared with timolol 0.5% ophthalmic solution, in patients with glaucoma or ocular hypertension. Allergan, 2003.
MM-HTL-001 (60-month)	A multicenter, double-masked, randomized, 3-arm parallel study, for 3 months (with a 9-month, masked extension) of the safety and efficacy of bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% combination ophthalmic solution once daily compared with timolol 0.5% monotherapy twice daily and bimatoprost 0.03% monotherapy once daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. Allergan. 2004.
192024-018T	A Multi-Center, Investigator-Masked, Randomized, Parallel Study of the Efficacy and Safety of AGN 192024 0.03% Ophthalmic Solution (QD) Compared with Latanoprost 0.005% Ophthalmic Solution (QD) in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension for 3 Months of Treatment (With Treatment Extended to Month 6). Allergan, 2003.
192024-019	A multicenter, double-masked, randomized, 3-arm parallel study, for 3 months (with a 9-month, masked extension) of the safety and efficacy of bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% combination ophthalmic solution once daily compared with timolol 0.5% monotherapy twice daily and bimatoprost 0.03% monotherapy once daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. Allergan. 2004.
192024-021T	A 5-Day, Multicenter, Double-Masked, Randomized, Paired-Eye Comparison Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Bimatoprost 0.01%, Bimatoprost 0.015% with EDTA, Bimatoprost 0.015%, and Bimatoprost 0.02% Once Daily Compared with LUMIGAN (Bimatoprost 0.03%) Ophthalmic Solution Once Daily in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension.
192024-030	A 3-month (followed by 9-month double-masked extension), multicentre, parallel group study of the safety and efficacy of Bimatoprost 0.01% ophthalmic solution QD and Bimatoprost 0.0125% ophthalmic solution QD compared with LUMIGAN® (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% in 560 patients (safety
192024-031	

	population) with glaucoma or OHT. Allergan, 2008.
192024-032	A multicenter, double-masked, randomized, parallel study assessing the safety and efficacy of once-daily application of bimatoprost solution compared to vehicle in increasing overall eyelash prominence. Allergan, 2008.
192024-035	A one month, multicenter, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel study of the safety and efficacy of bimatoprost 0.01% ophthalmic solution once-daily (QD) in patients with glaucoma or ocular hypertension whose intraocular pressure is controlled with latanoprost 0.005%. Allergan 2008.
192024-048	A multicenter, double-masked, randomized, parallel study of the safety and efficacy of bimatoprost 0.03% preservative-free ophthalmic solution compared with LUMIGAN® (bimatoprost ophthalmic solution 0.03%) once daily for 12 weeks in patients with glaucoma or ocular hypertension.
192024-501	A twelve-week, multi-center, investigator-masked, randomized, parallel comparison of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution administered once-daily or twice-daily with latanoprost 0.005% ophthalmic solution, adjunctively with topical beta-blockers, in subjects with glaucoma or ocular hypertension. Allergan, 1999.
192024-502	(12 month report). A twelve-week, multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel study of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution administered once-daily or twice-daily, adjunctively with topical beta-blockers, in subjects with glaucoma or ocular hypertension (with a nine-month active double-masked extension). Allergan, 1999.

Reportes de Estudios No Clínicos.

STUDY NUMBER	STUDY TITLE
1012C-2968	One-month ocular and systemic safety study of Hypotensive Lipid in New Zealand White rabbits. Allergan, 1995.
1012C-3137-5	One-month ocular and systemic safety study in dogs. Allergan, 1995.
1801-013	Oral (gavage) fertility and general reproduction study of AGN 192024 in rats. Allergan, 2000.
1801-018	Oral (gavage) developmental toxicity study of AGN 192024 in rats. Allergan, 1998.
1801-020	AGN 192024: Oral (gavage) developmental and perinatal/postnatal reproduction toxicity, including a postnatal behavioral/functional evaluation in rats. Argus Research Laboratories, Inc., 2000.
19471-0-455OECD	<i>In vivo</i> mouse micronucleus assay with AGN 192024. Allergan, 1998.
6177-110	52-week ocular safety study with AGN 192024 in Cynomolgus monkeys. Allergan, 2000.
6177-113	17-week intravenous safety evaluation study of AGN 192024 in Cynomolgus monkeys. Allergan, 2000.
ALG 042/974323	Toxicity study by oral gavage administration to CD rats for 13 weeks followed by a 4 week recovery period. Allergan, 1998.
ALG 043/974324	Toxicity study by Oral gavage administration to CD-1 mice for 13 weeks followed by a 4 week recovery period. Allergan, 1998.
ALG 044/982455	Toxicity study by oral gavage administration to CD rats for 13 weeks followed by a 4 week recovery period. Allergan, 1998.
ALG 053/984511	Carcinogenicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 104 weeks. Allergan, 2002.
ALG 056/992437	Toxicity study by oral gavage administration to CD rats for 52 weeks. Allergan, 2000.
ALG 058/984512	Carcinogenicity study by oral gavage administration to CD rats for 104 weeks. Allergan, 2002.
BIO-94-062	Studies on the effects of AGN 192024 on the Beagle dog eye. Allergan, 1995.
BIO-94-067	Studies on the effects of AGN 192024 on Cynomolgus monkey eye. Allergan,

	1995.
BIO-94-068	The pharmacology of AGN 192024. Allergan, 1994.
BIO-95-087	<i>In vitro</i> metabolism of AGN 192024 in human ocular, lung and liver homogenates. R. Lai/Allergan, 1995.
BIO-96-096	Cardiovascular effects of AGN 192024 and AGN 192151 in rats. Allergan, 1996.
BIO-96-099	Effect of AGN 192024 and AGN 192151 on spontaneous motor activity. Allergan, 1996.
BIO-96-112	Studies on the effects of ocular hypotensive lipids AGN 192024 and AGN 192151 administered once daily, on Beagle dog eyes. Allergan, 1996.
BIO-98-273	The effects of AGN 192024 on the isolated uterus from rabbit, mouse, rat, and human. Allergan, 1998.
BIO-98-277	Comparison of the effects of AGN 192024, AGN 192151, natural prostaglandins and analogs on DNA synthesis. Allergan, 1998.
BIO-99-315	The relationship between prostanoid FP receptor mediated vasorelaxation and ocular surface hyperemia. Allergan, 1999.
BIO-00-329	Iris color and pigment changes in Cynomolgus monkeys after 1 year of topical treatment with AGN 192024, AGN 192151, and latanoprost (TSI Redfield Study Reports 007-004, 007-005). Allergan, 2000.
BIO-00-331	Comparison of vasorelaxation of the rabbit jugular vein by AGN 192024 and AGN 191835 in the presence or absence of indomethacin. Allergan, 2000.
BIO-01-379	Comparative <i>in vitro</i> effects of AGN 192024 and Prostaglandin F _{2a} on calcium signal responses in cat iris sphincter cells. Allergan, 2001.
BIO-03-404	New Evidence Supporting the Existence of Unique Prostanoid Receptors: Bimatoprost and Prostaglandin F ₂ -alpha Selectively Stimulate Calcium Signaling in Different Cat Iris Sphincter Cells. Allergan, 2004.
BIO-07-582	Effect of a second generation prostanoid antagonist AGN 211336 in the beagle dog eye: part 1, Intraocular pressure. Allergan, 2007.
BIO-07-617	Effect of the prostanoid antagonist AGN 211336 on latanoprost induced ocular hypotension in dogs. Allergan, 2007.
G95BN52.503003	Salmonella/escherichia coli mutagenicity assay. Allergan, 1995.
G95BN52.702005	Reduced volume L5178Y/TK+/- mouse lymphoma mutagenesis assay. Allergan, 1996.
PK-1993-078	<i>In vitro</i> permeability coefficients of a series of PGF _{2α} analogs using human corneal and scleral tissue. Y. Cai, J. Usansky/Allergan, 1993.
PK-95-013	<i>In vitro</i> metabolism of AGN 191045, AGN 192151 and AGN 192024 in human liver slices using high pressure liquid chromatography and mass spectrophotometry. M. Cherukury, A. Breau/Allergan, 1995.
PK-97-004	<i>In vitro</i> metabolism of 3H-AGN 192024 in rat, monkey and human liver slices. M. Cherukury/Allergan, 1997.
PK-98-126	<i>In Vitro</i> Binding of 3H-AGN 192024 in mouse, rat, rabbit, monkey and human plasma, and bovine and human serum albumin using ultrafiltration. R. Matsumoto/Allergan, 1999.
PK-99-037	Identification of human hepatic cytochromes P-450 involved in the metabolism of AGN 192024. J. Ling/Allergan, 1999.
PK-99-045	<i>In vitro</i> binding of 3H-AGN 192024 to synthetic melanin. R. Matsumoto/Allergan, 1999.
PK-99-047	<i>In vitro</i> Metabolism of AGN 192024 in Microsomes of Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human. J. Ling/Allergan, 1999.
PK-99-100	Effect of AGN 192024 treatment on hepatic drug metabolizing enzymes in rat and monkey. P. Rix/Allergan, 1999.
PK-99-113	Metabolic profiles in rat, monkey, and human blood, urine and feces following a single intravenous administration of 3H-AGN 192024. P. Rix and D. Dong/Allergan, 1999.
PK-99-121	<i>In vitro</i> protein binding of 3H-AGN 192024 in human plasma, serum albumin and α ₁ acid glycoprotein using ultrafiltration. Allergan, 1999.
PK-04-163	The Effect of Benzalkonium Chloride and Ethylenediaminetetraacetic Acid on

	Ocular Absorption of AGN 192024 Following a Single Ocular Administration to Albino Rabbits. Allergan, 2004
PK-04-168	The Effect of Benzalkonium Chloride and Ethylenediaminetetraacetic Acid on AGN 192024 Cytotoxicity and Permeability Across Primary Culture of Rabbit Corneal Epithelial Cell Layers
PK-06-108	Comparison of ocular absorption of 0.01% and 0.0125% AGN 192024 formulations to that of 0.03% LUMIGAN® in Dutch-Belted Rabbits. Allergan, 2006.
PK-07-086	The Effect of Benzalkonium Chloride on Ocular Absorption of Bimatoprost Following a Single Topical Administration of 0.01% Bimatoprost Formulation with 150 ppm or 200 ppm Benzalkonium Chloride in Dutch-Belted Rabbit Eyes
TX97032	A one-month ocular and systemic safety study in Dutch-Belted rabbits. Allergan, 1998.
TX97033	Three-day ocular safety study in New Zealand White and Dutch Belted rabbits. Allergan, 1997.
TX98004	Six-month ocular safety study in Dutch Belted rabbits with a one month recovery period. Allergan, 1999.
TX98025	Three-month ocular adjunctive study of 0.03% AGN 192024 and 0.5% Timolol in Dutch Belted rabbits with a 1-month recovery period. Allergan, 1999.
TX99057 (1801-020)	Oral (gavage) developmental and perinatal/postnatal reproduction toxicity study of AGN-192024 in rats, including a postnatal behavioral/functional evaluation. Allergan, 2000.
TX05010	1-month ocular toxicity in New Zealand White rabbits. Allergan
TX06011	6-month ocular toxicity in Dutch Belted rabbits. Allergan

Referencias Bibliográficas.

Brubaker RF, Schoff EO, Nan CB, Carpenter SP, Chen K, VanDenburgh AM. Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:19-24.

Cantor LB, Hoop J, WuDunn D, et al. Levels of bimatoprost acid in the aqueous humour after bimatoprost treatment of patients with cataract. *Br J Pharmacol.* 2007;91:629-632.

Chen J, Champa-Rodriguez ML, Woodward DF. Identification of a prostanoid FP receptor population producing endothelium-dependent vasorelaxation in the rabbit jugular vein. *Br J Pharmacol.* 1995;116:3035-3041.

Chen J, Senior J, Marshall K, et al. Studies using isolated uterine and other preparations show bimatoprost and prostanoid FP agonists have different activity profiles. *Br J Pharmacol.* 2005;144:493-501.

Christiansen GA, Nau CB, McLaren JW, Johnson DH. Mechanism of ocular hypotensive action of bimatoprost (Lumigan) in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Ophthalmology.* 2004;111:1658-1662.

Crowston JG, Lindsey JD, Morris CA, Wheeler L, Medeiros FA, Weinreb RN. Effect of bimatoprost on intraocular pressure in prostaglandin FP receptor knockout mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:4571- 4577.

Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, Gross RL, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1286-1293.

Jimenez de Asua L, Clingan D, Rudland P. Initiation of cell proliferation in cultured mouse fibroblasts by prostaglandin F2α. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1975;72:2724-2728.

Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:S185-S202.

Krauss, A H-P, Woodward DF. Update on the mechanism of action of bimatoprost: A review and discussion of new evidence. *Survey of Ophthalmology.* 2004;49(2 Suppl1):S5-S11.

Liang Y, Woodward DF, Guzman VM, Li C, Scott DF, Wand JW, Wheeler LA, Garst ME, Landsverk K, Sachs

G, Krauss AH-P, Cornell C, Matros J, Pettit S, Fliri H. Identification and pharmacological characterization of the prostaglandin FP receptor and FP receptor variant complexes. Br J Pharmacol. advance online publication, April 2008.

Mansberger SL, Cioffi GA. Eyelash formation secondary to latanoprost treatment in a patient with alopecia. Arch Ophthalmol. 2000;118:718-719.

Ota T, Aihara M, Narumiya S, Araie M. The effects of prostaglandin analogues on IOP in prostanoid F P-receptor-deficient mice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 46;4159-4163.

Sasaki S, Hozumi Y, Kondo S. Influence of prostaglandin F2 α and its analogues on hair regrowth and follicular melanogenesis in a murine model. Experimental Dermatology. 2005; 14:323-328.

Senior J, Sangha R, Baxter GS, Marshall K, Clayton JK. *In vitro* characterization of prostanoid FP-, DP-, IP-, 914 and TP-receptors on the non-pregnant human myometrium. Br J Pharmacol.1992;107:215-221.

Spada CS, Krauss 915 AH-P, Woodward DF, et al. Bimatoprost and prostaglandin F2 α selectively stimulate intracellular calcium signaling in different cat iris sphincter cells. Exp Eye Res. 2005;80:135-145.

Wan Z, Woodward DF, Cornell C, Fliri H, Martos J, Pettit S et al. Bimatoprost, prostamide activity, and conventional drainage. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: 4107-4115.

Woodward DF, Lawrence RA. Identification of a single (FP) receptor associated with prostanoid-induced Ca2+ signals in Swiss 3T3 cells. Biochem Pharmacol. 1994;47:1567-1574.

Woodward DF, Krauss A H-P, Chen J, et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan™). Survey of Ophthalmology. 2001;45(Suppl 4):S337-S345.

Woodward DF, Krauss AH-P, Chen J et al. Pharmacological characterization of novel antiglaucoma agent, bimatoprost (AGN 1929024). J Pharmacol Exp Ther. 2003;305:772-785.

Woodward DF, Phelps RL, Krauss AH-P, et al. Bimatoprost: A novel antiglaucoma agent. Cardiovasc Drug Rev. 2004;22:103-120.

Documentos de Respaldo para Eventos de Post-Marketing.

Allergan, Inc. Supporting Document for moving Headache to the LUMIGAN® post-marketing adverse events, 2008.

Allergan, Inc. Supporting Document for Dizziness (LUMIGAN®), 2008.

Allergan, Inc. Supporting Document for Macular Edema (LUMIGAN®), 2008

Allergan, Inc. Supporting Document for Eyelid Edema (LUMIGAN®), 2008

Allergan, Inc. Supporting Document for Nausea (LUMIGAN®), 2008

Allergan, Inc. Supporting Document for Erythema (periorbital) (LUMIGAN®), 2008

Allergan, Inc. Supporting Document for Hypertension (LUMIGAN®), 2008

Allergan, Inc. Supporting Document for Hair Growth Abnormal (LUMIGAN®), 2008

Allergan, Inc. Supporting Document for Deepened Lid Sulcus/Enophthalmos (LUMIGAN®), 2008.

Allergan, Inc. Supporting Document for Blepharitis (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Dry Eye (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Discharge (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Pain (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Swelling (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Eyelid Irritation (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Eyelid Edema (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Eyelids Pruritus (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Iris Hyperpigmentation (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Lacrimation Increased (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Vision Blurred (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Hair Growth Abnormal (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Burning Sensation (Eyelid) (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Erythema Periorbital (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Eyelid Edema (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Madarosis and Trichorrhhexis (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Rash (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Skin Discoloration (Periorbital) (LATISSE®), 2010

Allergan, Inc. Supporting Document for Deepened Lid Sulcus (Enophthalmos) (LATISSE®), 2011

Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Pain (LUMIGAN® 0.01%), 2011

Allergan, Inc. Supporting Document for Eyelid Pain (LATISSE®), 2012

Allergan, Inc. Supporting Document for Headache (LATISSE®), 2012

Allergan, Inc. Supporting Document for Headache (LUMIGAN® 0.01%), 2012

Allergan, Inc. Supporting Document for Hypersensitivity (local allergic reactions) (LATISSE®), 2012

Allergan, Inc. Supporting Document for Vision Blurred (LUMIGAN® 0.01%), 2012

Allergan, Inc. Supporting Document for Asthma, Dyspnea (LUMIGAN®), 2014

Allergan, Inc. Supporting Document for PMS ADR (LUMIGAN®), 2015
(Note: this includes support for inclusion of :Blepharal pigmentation, Iris hyperpigmentation, Periorbital and lid changes, Macular edema, Hypersensitivity)

Allergan, Inc. Supporting Document for Dry Skin (LATISSE®), 2015

Allergan, Inc. Supporting Document for Foreign Body Sensation in Eyes (LATISSE®), 2015

Allergan, Inc. Supporting Document for Dry eye, Eye discharge, Eye/Eyelid edema, Foreign Body Sensation in

Eyes, Lacrimation Increased (LUMIGAN® 0.01%), 2016