

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL.**1. COMPOSICIÓN.**

Cada 1 mL de **GANFORT®** contiene:

Principios Activos: Bimatoprost 0,3 mg
Timolol Maleato 6,8 mg.
(Equivalente a 0,05 mg de Timolol)

Preservante: Cloruro de Benzalconio 0,05 mg

Excipientes: Ácido Cítrico Monohidrato, Fosfato de Sodio Dibásico Heptahidrato, Cloruro de Sodio, Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de Sodio (para ajustar pH) y Agua Purificada c.s.

2. FORMA FARMACÉUTICA.

GANFORT® es una solución oftálmica estéril de Bimatoprost 0,03% y Timolol 0,5% (como Maleato de Timolol).

3. INDICACIONES.

GANFORT® está indicado para disminuir la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que no responden adecuadamente a beta-bloqueadores tópicos o a análogos de prostaglandina.

4. CONTRAINDICACIONES.

GANFORT® está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de **GANFORT®**.
- Enfermedades reactivas de vías respiratorias, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo del nodo sino-auricular, bloqueo atrio-ventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca descompensada, shock cardiogénico.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.***5.1 Alteraciones Oculares y de la Zona Periocular.***

GANFORT® debe ser utilizado con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (ej.: uveítis) ya que ésta podría ser exacerbada.

Se ha reportado Edema Macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con **GANFORT®**, por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes afaquicos, pacientes pseudoafaquicos con ruptura de la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular, tales como: cirugía intraocular, oclusión de la vena retiniana, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética.

Estudios realizados con Bimatoprost 0,03% en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, han demostrado que la exposición a más de una dosis diaria puede disminuir el efecto reductor de la PIO. Los pacientes que utilizan soluciones oftálmicas de Bimatoprost con otros análogos de prostaglandinas deben ser monitorizados para detectar cambios en la presión intraocular.

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

Se ha reportado que el Cloruro de Benzalconio, utilizado como preservante en **GANFORT®**, puede causar irritación ocular y queratopatía perforante y/o queratopatía tóxica ulcerativa. Por lo tanto, se requiere monitoreo al utilizar **GANFORT®** de forma frecuente o prolongada en pacientes con ojo seco o donde la córnea esté comprometida.

5.2 Oscurecimiento del Iris y Tejido Periocular.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes que existe la posibilidad que ocurra un incremento de la pigmentación café del iris que podría ser permanente, ya que estos cambios se han observado durante el tratamiento con **GANFORT®**.

El cambio en la pigmentación se debe al aumento del contenido de melanina en los melanocitos en lugar de un aumento en el número de melanocitos; siendo los efectos a largo plazo desconocidos. El cambio de color del iris que se ha visto con la administración de Bimatoprost puede pasar inadvertido por varios meses a años. Ni los nevus ni las pecas del iris parecen ser afectados por el tratamiento.

También se ha reportado que **GANFORT®** puede cambiar tejidos pigmentados; el oscurecimiento de pestañas y de la piel periocular son los más frecuentes, siendo esta última reversible en algunos pacientes.

5.3 Crecimiento de Vello.

Existe la posibilidad que ocurra crecimiento de vello donde **GANFORT®** tiene contacto reiterado con la superficie de la piel; por este motivo, es importante que el paciente aplique el producto según las instrucciones, para evitar el contacto con otras áreas de la piel (ej.: Mejilla).

5.4 Efecto Beta-Bloqueador.

Al igual que con otros agentes oftalmológicos aplicados tópicamente, las sustancias activas de **GANFORT®** (Bimatoprost y Timolol) podrían ser absorbidos sistémicamente; aunque no se ha observado un aumento de la absorción sistémica de las sustancias activas individuales.

Debido al componente beta adrenérgico, Timolol, pueden ocurrir las mismas reacciones adversas típicas de agentes beta-bloqueadores sistémicos, podrían ocurrir las siguientes:

- a) **Anafilaxis:** Durante el tratamiento con beta-bloqueadores, los pacientes con antecedentes de atopia o antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alérgenos pueden ser más susceptibles a la estimulación con tales alérgenos y no responder a la dosis usual de adrenalina utilizada para tratar reacciones anafilácticas.
- b) **Alteraciones Cardiacas:** A pesar que las reacciones a este nivel son raras, ha habido reportes que incluyen muerte, por falla cardíaca. **GANFORT®** se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, tales como, enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal, bloqueo cardíaco de primer grado, insuficiencia cardíaca e hipotensión.
Los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares deben ser observados para detectar signos de deterioro de estas enfermedades.
- c) **Alteraciones Respiratorias:** Son raras, sin embargo existen reportes de muerte asociados a broncoespasmo. (Pacientes con EPOC ver sección 13).
- d) **Afecciones a la Córnea:** Los Beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir sequedad en los ojos. Por lo que pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.
- e) **Desprendimiento de Coroides:** Se ha reportado desprendimiento corioideo después de procedimientos de filtración con la administración de la terapia supresora de humor acuoso (Timolol).
- f) **Uso de Otros Agentes Beta-Bloqueadores:** Se debe tener precaución al utilizar en forma concomitante con agentes beta-bloqueadores sistémicos, debido a la posibilidad de que se intensifiquen tanto sus efectos como sus efectos adversos; se debe observar la respuesta de estos pacientes.
No se recomienda el uso de dos agentes beta-bloqueadores oftálmicos simultáneos.
- g) Se debe tener precaución con aquellos pacientes con Diabetes Mellitus, Hipertiroidismo, Alteraciones vasculares, Insuficiencia Hepática y Renal. (Ver Sección 13)
- h) **Anestesia Quirúrgica:** Los beta-bloqueadores oftálmicos como Timolol, pueden interferir en la taquicardia compensatoria e incrementar el riesgo de hipotensión cuando es usado en conjunto con anestésicos. Se le debe informar al anestesista si el Paciente está utilizando **GANFORT®**.

5.5 Uso de Lentes de Contacto.

Se debe instruir a los pacientes que utilizan lentes de contacto blandas, que tienen que retirarlas antes de aplicar **GANFORT®** y esperar por lo menos 15 minutos para colocarse las lentes nuevamente.

5.6 Potencial de Lesiones Oculares o Contaminación.

Se debe instruir a los pacientes evitar el contacto del dispensador del envase con el ojo, o estructuras circundantes, con el objeto de evitar lesiones en los ojos y la contaminación de la solución.

6. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS.

Clasificación: beta-bloqueador, Antiglaucomatoso.

Código ATC: SO1ED51

6.1 Mecanismo de Acción.

GANFORT® consta de dos sustancias activas: Bimatoprost y Maleato de Timolol; ambos componentes disminuyen la presión intraocular (PIO) elevada por mecanismos de acción complementarios y los efectos combinados resultan en una reducción adicional de la PIO, comparado con cualquiera de los compuestos administrados individualmente. **GANFORT®** tiene un rápido inicio de acción.

- Bimatoprost.

Bimatoprost es un potente agente hipotensor oftálmico, se trata de una prostamida sintética, estructuralmente relacionada a la prostaglandina $F_{2\alpha}$, ($PGF_{2\alpha}$) que actúa a través de un receptor de prostamida identificado, imitando selectivamente los efectos de sustancias biosintetizadas llamadas prostamidas.

La eficacia de Bimatoprost, podría estar asociada a un doble mecanismo de acción, en el drenaje del humor acuoso, que involucra las vías uveoescleral y red trabecular del canal de Schlemm. El mecanismo de acción por el cual Bimatoprost reduce la presión intraocular en humanos es por el incremento del drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular y el aumento del drenaje uveoescleral.

- Timolol.

Timolol es un agente beta-bloqueador adrenérgico no selectivo de receptores β_1 y β_2 que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca significativa, depresiva directa del miocardio o de anestésico local (estabilizador de membrana). Timolol disminuye la PIO al reducir la producción de humor acuoso. El mecanismo preciso de acción no está claramente establecido, pero probablemente sea la inhibición de la síntesis incrementada de AMP cíclico causada por estimulación beta adrenérgica endógena.

Bimatoprost y Timolol reducen significativamente la PIO después de la primera dosis, alcanzando el efecto hipotensor ocular máximo aproximadamente a las 12 horas y entre 1 a 2 horas, respectivamente. Mientras que el efecto reductor de **GANFORT®** no es inferior al alcanzado por la terapia conjunta de Bimatoprost (una vez al día) y Timolol (2 veces al día).

Basados en la información publicada de estudios clínicos, el uso de **GANFORT®** en la noche en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, demostró perfiles de seguridad y eficacia comparables, a los pacientes que se les administró **GANFORT®** en la mañana.

6.2 Seguridad y Eficacia Clínica.

Al administrar una vez al día Timolol al 0,5% el inicio del efecto máximo es rápido, correspondiendo con el tiempo de este aumento y manteniendo una reducción en la disminución de la PIO en un periodo de 24 horas clínicamente significativa. Estudios con Bimatoprost muestran un control comparable de la PIO, sin importar si la dosis es administrada en la mañana o la noche.

Se realizaron cuatro estudios clínicos fase 3 para evaluar la seguridad y eficacia de **GANFORT®**, que demostraron perfiles de seguridad aceptables luego de un año de tratamiento.

Dos estudios clínicos pivotaes fase 3 de un año de duración, se llevaron a cabo para evaluar la seguridad y eficacia de **GANFORT®** en 1.061 pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. Se administró **GANFORT®** una vez al día y se comparó con el tratamiento de Timolol monoterapia dos veces al día y Bimatoprost una vez al día. En el análisis combinado de ambos estudios durante doce meses, **GANFORT®** demostró en promedio una disminución estadísticamente significativa de la PIO en todos los controles al ser comparado con Timolol ($p \leq 0,006$), mientras que al comparar **GANFORT®** con Bimatoprost, el efecto fue significativo en 5 controles ($p \leq 0,039$). La mayor disminución promedio de PIO inicial con **GANFORT®** fue 9,6 mm Hg comparado con 8,8 mm Hg en el grupo de Bimatoprost.

Los análisis realizados durante los 12 meses que duró el estudio mostraron que una mayor proporción de pacientes en el grupo **GANFORT®** (23,3%) alcanzó una PIO <18 mm Hg en todos los controles, lo que fue estadística y significativamente mayor al 8% alcanzado en el grupo con Timolol ($p < 0,001$) y fue estadísticamente similar a Bimatoprost (18,1%, $p = 0,058$). Se demostró que los pacientes mejoraban en las evaluaciones de campo visual, si la PIO se mantenía bajo 18 mmHg en el tiempo. Durante todos los períodos de evaluación en los 12 meses de estudio, los valores medios de PIO en todos los tiempos de medición y visitas de control de los pacientes que utilizaron **GANFORT®** en ambos estudios pivotaes, fueron inferiores a 18 mmHg.

Además, se consideró una disminución del 20% de la PIO inicial, una respuesta significativa al tratamiento. En el análisis combinado de los estudios pivotaes la incidencia de los pacientes que lograron una disminución $>20\%$ de la PIO promedio diurna en todas las visitas durante los meses que duró el estudio, fue estadística y significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con **GANFORT®** (68,1%) comparada con los grupos tratados con Bimatoprost (58,1%) y Timolol (38%), $p \leq 0,003$. Así mismo los efectos adversos asociados al tratamiento con **GANFORT®** tuvieron una incidencia significativamente menor de hiperemia conjuntival y pigmentación periorbital que el grupo tratado con Bimatoprost (25,7% vs 43,4% y 3,2% vs 9,1%, respectivamente). En contraparte, la incidencia de eventos adversos fue estadística y significativamente mayor con **GANFORT®** al compararlo con Timolol [Hiperemia conjuntival (25,7% vs 8,7%, respectivamente), crecimiento de pestañas (7,3% vs 1,1%, respectivamente), prurito ocular (6,0% vs 1,5%, respectivamente), pigmentación blefarítica (0,4% en el grupo con Timolol), sensación de cuerpo extraño (3,2% vs 0,4%, respectivamente), y fotofobia (2,1% vs 0%, respectivamente).

Se llevó a cabo un estudio de 12 semanas de duración en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular con PIO elevada que no responde a monoterapia con beta-bloqueadores; para determinar la seguridad y eficacia de **GANFORT®** administrado una vez al día (QD), en comparación a la administración simultánea de Bimatoprost 1 vez al día y Timolol dos veces al día (BID). Los resultados del análisis de eficacia primaria mostraron cambios estadísticamente significativos y clínicamente relevantes de la PIO media en todos los grupos de tratamiento. Además, se observó que **GANFORT®** comparado con Timolol fue superior disminuyendo la PIO y al compararlo con Bimatoprost tuvo un rendimiento numéricamente superior. Las conclusiones generales de seguridad fueron similares a las de los estudios pivotaes.

En un estudio, multicéntrico, aleatorio, doble ciego, de 3 grupos paralelos de 3 semanas de duración, realizado en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular que no recibieron tratamiento previo, se comparó **GANFORT®** (QD) con el tratamiento combinado de Bimatoprost (QD) y Timolol (BID). La evaluación de no inferioridad se basó en la diferencia de PIO entre los grupos, la cual determinó que el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95% era <1,0 mmHg en 2 o 3 controles y <1,5 mmHg en las 3 mediciones. A la tercera semana, el límite superior del IC 95% de la diferencia entre grupos (**GANFORT®** - Combinación) fue menor al margen de no inferioridad establecido (<1,5 mmHg en los 3 controles), pero <1 mmHg en sólo un punto de medición (en lugar de 2 como propone el protocolo), aunque no se cumplieron los criterios establecidos de no inferioridad, las diferencias entre los grupos fueron consideradas clínicamente insignificantes, y la incidencia de efectos adversos reportados fue similar en ambos grupos de estudio.

Basándose en los 5 estudios clínicos descritos anteriormente, se puede concluir que el perfil de seguridad global de **GANFORT®** es aceptable y no es afectado negativamente al combinar los 2 ingredientes activos en una combinación fija.

6.3 Seguridad y Eficacia Preclínica.

- Bimatoprost.

Estudios realizados para evaluar los efectos de Bimatoprost sobre la PIO y diámetro de pupila en monos *Cynomolgus* y perros Beagle, se utilizaron concentraciones de Bimatoprost de 0,001%, 0,01% y 0,1%, administrado dos veces al día durante 5 días vía tópica, produjo disminuciones significativas en la presión intraocular de 3 a 4 mmHg en monos con PIO normal y 3 a > 5 mmHg en perros con PIO normal. Se observó que el efecto miótico de Bimatoprost fue aparentemente especie específico, ya que se observó disminución en el diámetro de pupila en perros Beagle, pero no en monos *Cynomolgus*.

Estudios adicionales en monos *Cynomolgus* y perros Beagle, a los cuales se les indujo hipertensión ocular con láser, y luego fueron tratados con Bimatoprost administrado en una dosis diaria por un día y una dosis diaria durante 5 días respectivamente, confirmaron que Bimatoprost es un potente agente hipotensor ocular en concentraciones al 0,001%, 0,01% y 0,1%.

No se observó evidencia de taquifilaxis en los estudios realizados con monos y perros.

La respuesta de hiperemia de la superficie ocular a Bimatoprost en perros Beagle se mantuvo dentro del rango normal para las dosis de 0,001% y 0,01% y de leve a moderada para la dosis de 0,1%. Recientemente se ha demostrado que la respuesta hipotensora ocular a Bimatoprost es inhibida por el antagonista de prostamida AGN2113336, mientras que la respuesta a Latanoprost no se ve afectada; lo que demuestra que los efectos de Bimatoprost sobre la PIO son mediados por el receptor de prostamida.

Para determinar los efectos de Bimatoprost en la presión sanguínea y frecuencia cardíaca, se administró Bimatoprost como bolus intravenoso en dosis de 0,01 mg/kg, 0,1 mg/kg y 1 mg/kg en ratas Sprague-Dawley anestesiadas, el resultado fue que dosis de 0,1 mg/kg y 1 mg/kg produjeron aumentos pequeños y transitorios de la presión arterial (10%, 12% respectivamente), y una disminución pequeña y transitoria (8%) de la frecuencia cardíaca con la dosis más alta de 1 mg/kg; mientras que la dosis más baja (0,01 mg/kg) no tuvo efectos sobre la presión sanguínea o frecuencia cardíaca. Además, al inyectar intraperitonealmente dosis de 0,1, 1 y 10 mg/kg de Bimatoprost, no se evidenció alteraciones de la actividad locomotora espontánea en ratones Swiss Webster.

Por otro lado, a monos Cynomolgus, se les administró diariamente por vía endovenosa 0,01, 0,1 o 1,0 mg/kg/día de Bimatoprost durante 17 semanas. No se observaron efectos relacionados al medicamento en el electrocardiograma o la presión arterial; Los resultados de toxicocinética después de 17 semanas de dosificación mostraron una $C_{m\acute{a}x}$ en sangre de 20,2, 150 o 854 ng/mL para 0,01, 0,1 o 1,0 mg/kg/día de Bimatoprost, respectivamente.

La información Pre-clínica, de Timolol, no reveló ningún riesgo para los humanos basándose en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad. Potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

a) Estudios de Toxicidad Ocular.

Estudios preclínicos de dosis repetidas sobre la toxicidad ocular con **GANFORT®** (combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%) no demostraron un peligro especial para humanos. El perfil de seguridad ocular y sistémica es similar al de Bimatoprost y de Timolol como monoterapia.

- GANFORT®.

No se observaron efectos adversos oculares o sistémicos toxicológicamente significativos en conejos, a los cuales se les administró Bimatoprost 0,03% por instilación tópica ocular ya fuera de forma conjunta con Timolol 0,5% dos veces al día (BID) durante 3 meses o en combinación con Timolol 0,5% tres veces al día durante un mes. La administración ocular de la combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5% BID durante 6 meses en monos no mostró efectos adversos sistémicos toxicológicamente significativos. Los efectos oculares en monos que recibieron la combinación estuvieron limitados a alteraciones perioculares, caracterizadas por un aumento en la prominencia de los surcos del párpado y ensanchamiento de la fisura palpebral, y un aumento de la pigmentación del iris, estando probablemente relacionados con la clase de compuestos de prostaglandina, ya que se han observado hallazgos similares en estudios oculares crónicos previos de Bimatoprost y con otros análogos de prostaglandinas en monos.

La seguridad ocular de Bimatoprost 0,03% y de Timolol 0,5% como monoterapia, se demostró mediante estudios preclínicos, lo que se utilizaron para apoyar la aprobación de **LUMIGAN®** y **Timoptic®**, respectivamente, y para el registro del uso clínico seguro de estos productos.

- Bimatoprost.

La toxicidad de Bimatoprost (monoterapia) ha sido evaluada en estudios de instilación ocular de hasta un mes de duración en conejos albinos de Nueva Zelanda (NZW), de hasta 6 meses de duración en conejos holandeses con cinturón (DB), de hasta 1 mes de duración en perros y de hasta 1 año de duración en monos.

Fueron observadas leves molestias oculares transitorias e hiperemia conjuntival en conejos NZW en estudios de 3 días y 1 mes, con concentraciones de Bimatoprost tan bajas como 0,001%. Sin embargo, en conejos a los que se les administró soluciones de placebo presentaron la misma respuesta. Por otro lado, los perros exhibieron molestias y eritema conjuntival leve transitorio en concentraciones tan bajas como 0,001% de Bimatoprost, y en controles con placebo. La administración de Bimatoprost o placebo a conejos DB no mostró irritación ocular en ningún estudio. Dado que se observó una ligera irritación ocular transitoria en conejos NZW y perros cuatro veces al día (QID), pero no en conejos DB que recibieron la misma formulación de Bimatoprost y placebo BID, estos efectos pueden deberse a la mayor frecuencia de dosificación. No se observaron efectos sistémicos en el estudio en conejos de 6 meses, que alcanzó un AUC máximo que fue aproximadamente 360 veces mayor que el valor en humanos resultante del tratamiento combinado de Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%.

Los monos que recibieron 1 gota de Bimatoprost 0,03% (QD o BID) o Bimatoprost 0,1% (BID) durante 52 semanas mostraron un aumento en la prominencia de los surcos perioculares (superior y/o inferior), resultando en un ensanchamiento de la fisura palpebral del ojo tratado. La gravedad e incidencia de este efecto fue relacionado temporalmente con la dosis. No se observó ningún cambio funcional o microscópico relacionado con la alteración periocular y cuyo mecanismo de acción se desconoce. Se produjo un aumento en la pigmentación del iris en algunos animales en todos los grupos tratados. Se observó que este cambio en la pigmentación no estuvo asociado a un aumento en el número de melanocitos; sino que el mecanismo de incremento en la pigmentación del iris parece ser causado por una mayor estimulación en la producción de melanina en los melanocitos y no por un incremento del número de melanocitos. La dosis más elevada (0,1% dos veces al día) produjo un AUC máximo que fue aproximadamente 440 veces mayor que el valor en humanos resultante del tratamiento con la combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%.

- Timolol.

Timolol 1,5% (monoterapia) administrado a conejos y perros en un solo ojo, 3 veces al día durante 12 meses (5 días/semana) produjo sólo una irritación ocular menor relacionada con el tratamiento.

b) Estudios de Toxicidad Sistémica.

No se realizaron estudios de toxicidad sistémica con la combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5% debido a los distintos y bien conocidos mecanismos de acción de

los compuestos individuales, y a la evaluación toxicológica sistémica extensiva de los compuestos individuales en los siguientes estudios:

- Bimatoprost.

Los efectos en estudios Preclínicos se observaron sólo en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, indicando poca relevancia para el uso clínico.

No se observaron efectos en ratones a los que se les administró Bimatoprost en dosis de 4 mg/kg/día por vía oral durante 3 meses. Esta dosis produjo un AUC máxima que fue aproximadamente 1.000 veces mayor al valor en humanos resultante de administrar la combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%. Ratones hembras recibieron dosis por vía oral de 8 mg/kg/día de Bimatoprost mostraron una proliferación linfóide tímica reversible, este hallazgo sólo se observó en ratones y el AUC máxima fue aproximadamente 3.000 veces mayor que el valor en humanos resultante de administrar la combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%.

Se observó una disminución en el consumo de alimentos y un aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en ratas machos que recibieron dosis ≥ 8 mg/kg/día de Bimatoprost durante 13 semanas. Además, en ambos géneros se observó disminución y aumento de peso corporal reversibles a dosis ≥ 4 mg/kg/día de Bimatoprost, a esta misma dosis se observó en hembras un aumento reversible del peso ovárico acompañado de una regresión retardada del cuerpo lúteo. Los efectos ováricos sólo se observaron en estudios con ratas nulíparas, no observándose estos efectos en otras especies o en ratas preñadas, lo que sugiere que Bimatoprost puede afectar de manera única al ciclo lúteo en ratas nulíparas. Estos hallazgos se observaron en un AUC que era al menos 11.000 veces superior al valor en humanos resultante del tratamiento con la combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%. 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 se observaron efectos relacionados con el medicamento en ninguno de los dos géneros a dosis de 0,1 mg/kg/día de Bimatoprost; sin embargo, se observó una ligera disminución (9%) del peso corporal en hembras a dosis de 2 mg/kg/día frente al control en un estudio de 1 año en ratas. Se produjo un ligero aumento en la actividad de las transaminasas (~3 veces) en los machos en todos los grupos de dosis, pero estos cambios fueron aparentemente reversibles y no se asociaron con ninguna lesión histopatológica. Los efectos ováricos y hepáticos fueron reversibles y se consideraron específicos de la especie, ya que estos cambios no se habían observado en ratones y monos con exposiciones sistémicas hasta 8.500 a 99.000 veces superiores, respectivamente, al valor en humanos resultante de administrar la combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%.

También se observaron efectos perioculares con la administración intravenosa de 0,01 mg/kg al día de Bimatoprost en monos durante 17 semanas, de esta dosis se obtuvo un AUC 1.600 veces mayor que el valor en humanos resultante de la administración de la combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%. Los efectos perioculares desaparecieron después del cese del tratamiento y no se detectaron anomalías anatómicas o funcionales. Se desconoce la causa subyacente de la prominencia de los surcos y el

ensanchamiento de las fisuras palpebrales observadas con la administración ocular e IV de Bimatoprost en monos, pero dado que los cambios periorbitales se observaron con la administración tanto ocular como IV de Bimatoprost, los estudios sugieren que existen efectos locales específicos del receptor subyacentes a los efectos periorbitales en los monos.

- Timolol.

Maleato de Timolol administrado vía oral a ratas o perros a dosis de hasta 50 mg/kg al día por hasta 4 meses no produjo toxicidad relacionada con el fármaco.

c) Estudios de Carcinogenicidad y Genotoxicidad.

Bimatoprost no demostró ser cancerígeno en ratones o ratas al ser administrado por sonda oral a dosis de hasta 2 mg/kg al día y 1 mg/kg/día, respectivamente, durante 104 semanas, dando valores de AUC aproximadamente 1.300 y 2.000 veces mayor que el valor en humanos como resultado de la administración de la combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%.

En un estudio de 2 años donde se administró oralmente Maleato de Timolol a ratas, se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitomas suprarrenales en ratas machos a las que se les administró 300 mg/kg/día, esta dosis fue aproximadamente 510.000 veces la dosis diaria de Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5% administrada en seres humanos.

Tampoco Bimatoprost ni Maleato de Timolol se consideran genotóxicamente peligrosos, basándose en los resultados de las pruebas de genotoxicidad realizadas. Bimatoprost no fue mutagénico ni clastogénico en los ensayos de Ames ni de linfoma de ratón, ni en las pruebas *in vivo* de micronúcleo de ratón. Por otro lado, el Maleato de Timolol no mostró potencial mutagénico al realizar un estudio *in vivo* en ratones, en el ensayo de micronúcleo y ensayo citogenético (a dosis de hasta 800 mg/kg) e *in vitro* en un ensayo de transformación de células neoplásicas (hasta 100 µg/mL). En las pruebas de Ames, las concentraciones más altas de Timolol empleadas, 5.000 o 10.000 µg/placa, se asociaron con elevaciones estadísticamente significativas de los revertantes observados con la cepa TA 100 del testador (en siete ensayos repetidos), pero no en las tres cepas restantes. En los ensayos con la cepa de ensayo TA 100, no se observó una relación consistente de respuesta a la dosis y la proporción de reactivos de ensayo a control no alcanzó 2, siendo una relación de 2 generalmente considerada el criterio para una prueba de Ames positiva.

d) Estudios de Fertilidad.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano realizado en ratas, no hubo efectos relacionados al fármaco de Bimatoprost en dosis de hasta 0,6 mg/kg/día, en el rendimiento reproductivo masculino o femenino, toxicidad paterna o materna, parámetros de análisis de esperma, parámetros de implantación uterina o viabilidad del embrión. La dosis más alta produjo una $C_{\text{máx}}$ 160 veces mayor que en humanos al administrar la combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%. Aunque no fue determinada un AUC a dosis de 0,6 mg/kg/día en particular para este estudio, se puede inferir que es 710 veces el valor en seres humanos dado el régimen clínico de los datos de exposición en un estudio embrionofetal de desarrollo.

Los estudios de reproducción y fertilidad de Timolol en ratas no demostraron ningún efecto adverso en la fertilidad masculina o femenina en dosis de hasta 5.100 veces la dosis diaria de la combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5% en seres humanos.

e) Estudios de Desarrollo Feto-Embrionario.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratones CD-1, recibieron Bimatoprost por vía oral 0,3 y 0,6 mg/kg/día, la toxicidad materna fue aparentemente un pequeño porcentaje de abortos gestacionales tardíos (días 16-17) y parto prematuro. No se observó toxicidad materna a dosis de 0,1 mg/kg/día de Bimatoprost (la $C_{máx}$ fue 28 veces mayor que la de los seres humanos con el esquema clínico de combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%). La dosis más baja que mostró toxicidad materna fue 0,3 mg/kg/día de Bimatoprost, el cual presentó un AUC que fue 220 veces más elevado que en humanos a los que se administró el régimen clínico. El nivel sin efectos adversos observable (NOAEL) embriofetal fue 0,6 mg/kg/día de Bimatoprost, el cual produjo un AUC que fue 490 veces mayor que el de los seres humanos que recibieron el régimen clínico.

Los estudios de teratogenicidad con Timolol en ratones, ratas y conejos a dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (8.600 veces la dosis diaria de Bimatoprost 0,03% / Timolol 0,5% en humanos) no demostraron evidencia de malformaciones fetales; aunque se observó retraso en la osificación fetal con esta dosis en ratas, no hubo efectos adversos en el desarrollo postnatal de la descendencia. Las dosis de 1.000 mg/kg/día (170.000 veces la dosis diaria de Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5% en humanos) fueron tóxicas para la madre en ratones y resultaron en un aumento del número de resorciones fetales.

f) Estudios Prenatales y Post Natales.

En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal, el tratamiento de ratas F_0 con dosis $\geq 0,3$ mg/kg/día de Bimatoprost afectó la gestación y el desarrollo prenatal, lo que se manifiesta como la reducción de la duración de la gestación, reabsorción tardía y muerte fetal, mortalidad postnatal y reducción del peso corporal. A dosis de 0,6 mg/kg/día de Bimatoprost, se observó disminución en el número de ratas que dieron a luz, índice de gestación y número de camadas. No se observaron efectos sobre el desarrollo postnatal y el rendimiento de apareamiento de la descendencia de F_1 a 0,1 mg/kg/día de Bimatoprost, lo que produjo 94 veces la exposición humana (AUC). Estos parámetros fueron afectados levemente a dosis de 0,3 mg/kg/día, lo que produjo 280 veces la exposición humana a la combinación Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%. La función neuroconductual, cesáreas y camadas en ratas F_1 no se vieron afectadas por dosis tan altas como 0,3 mg/kg al día de Bimatoprost.

7. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS.

7.1 Farmacocinética Pre-clínica.

a) Absorción Ocular:

- GANFORT®.

Se realizaron dos estudios pre-clínicos de farmacocinética ocular en conejos albinos utilizando **GANFORT®**, los cuales sugirieron que la exposición ocular de Bimatoprost y Timolol que proporciona **GANFORT®** es comparable a utilizar Bimatoprost y Timolol

como monoterapia.

- **Bimatoprost.**

Bimatoprost fue absorbido rápidamente en el ojo de conejos y monos, alcanzando concentraciones farmacológicamente activas en el cuerpo ciliar en monos después de la administración ocular múltiple, lo que se correlaciona con la duración del efecto de reducción de la PIO observado en monos después de la administración ocular.

- **Timolol.**

Timolol se absorbió rápidamente tras la administración ocular en conejos, distribuyéndose a todas las partes del ojo y alcanzando concentraciones relativamente altas en la córnea, conjuntiva, iris, cuerpo ciliar y humor acuoso; mientras que la concentración en humor vítreo fue baja después de la administración ocular. La metabolización no fue apreciable en los tejidos oculares en conejos albinos y pigmentados, y en monos *Cynomolgus*.

b) Absorción Sistémica.

La biodisponibilidad sistémica de Bimatoprost en animales tras la administración oral de una dosis de 4 mg/Kg de Bimatoprost, fue de 40% en ratones, 29% en ratas y 3% en monos. La baja biodisponibilidad oral en los monos se atribuye a un extenso metabolismo de primer paso.

c) Distribución Ocular.

Bimatoprost se distribuye a todas las partes del ojo en conejos y monos, alcanzando concentraciones relativamente altas en córnea, conjuntiva, iris y cuerpo ciliar.

Después de la administración ocular de una dosis única de Bimatoprost, la concentración en tejidos oculares (excluyendo humor acuoso e iris) fue un poco menor comparada con la administración ocular de dosis múltiples de Bimatoprost 0,1% marcado con ³H en monos, lo que indica que la acumulación del fármaco en los tejidos oculares podría ocurrir tras la dosificación repetida.

El Bimatoprost penetró tanto en la córnea como en la esclerótica humana *in vitro*; ésta última fue casi 5 veces mayor que en la córnea, lo que sugiere que la penetración escleral podría desempeñar un papel importante en la absorción ocular y distribución de Bimatoprost al sitio de acción.

La unión de Bimatoprost a melanina sintética *in vitro* fue reversible y aproximadamente un 20%.

d) Distribución Sistémica:

- **GANFORT®.**

Se evaluó la exposición sistémica de Bimatoprost y Timolol después de la administración oftálmica de **GANFORT®** en conejos y monos.

Al administrar Bimatoprost 0,03% monoterapia y **GANFORT®**, la concentración sanguínea máxima y la exposición sistémica de Bimatoprost fueron comparables en conejos, mientras que en monos fue ligeramente inferior con **GANFORT®**. Por el contrario, la concentración plasmática máxima y la exposición sistémica de Timolol fue mayor en conejos y monos con **GANFORT®** que con Timolol monoterapia.

Aunque la exposición sistémica a Bimatoprost y Timolol difirieron levemente en conejos y monos cuando se les administró **GANFORT®** y se comparó con la administración de los medicamentos como monoterapia, no hubo diferencias significativas en los hallazgos toxicológicos oculares o sistémicos. Además, la exposición sistémica en seres humanos de Bimatoprost y Timolol después de la aplicación tópica de **GANFORT®** y los compuestos como monoterapia, fueron muy similares, demostrando que la observación realizada en los estudios Pre-clínicos no fue de relevancia clínica.

Al dar la misma dosis ocular de **GANFORT®** y Bimatoprost y Timolol monoterapia, la exposición sistémica de ambos compuestos también fue significativamente menor en seres humanos que en conejos y monos (100 a 200 veces menor para Bimatoprost y 7 a 9 veces menor para Timolol), posiblemente debido a la diferencia en el volumen de sangre entre especies.

- Bimatoprost.

Luego de administrar una solución oftálmica de Bimatoprost a conejos y monos, fue distribuido a la circulación sistémica. En los estudios de distribución ocular en conejos y monos usando ³H-AGN 192024, la radiactividad total en plasma fue de 1 a 3 órdenes de magnitud menor que las concentraciones en tejido en estas especies. Después de la administración intravenosa a ratones, ratas, monos y humanos, Bimatoprost se distribuyó rápidamente a través del cuerpo. Luego de administrar una dosis única intravenosa de 1 mg/kg de Bimatoprost ³H a ratas, la mayor exposición fue observada en el tracto gastrointestinal, hígado, riñón y vejiga urinaria. La proporción de la concentración cerebro-plasma de la radiactividad total fue baja, lo que indica una penetración limitada a través de la barrera hematoencefálica. Las proporciones de concentración tejidos-plasma para glándulas suprarrenales, corazón, pulmones, páncreas, bazo y tiroides fueron inferiores a uno. La relación de radiactividad sangre/plasma fue de 0,75, indicando que no hubo unión apreciable a los glóbulos rojos. *In vitro*, Bimatoprost se une aproximadamente en un 88% a proteínas plasmáticas humanas, sin unirse apreciablemente a las células sanguíneas.

- Timolol.

La exposición sistémica a Timolol en conejos y humanos después de la administración ocular fue baja en comparación con las exposiciones oculares. No se produjo acumulación sistémica de Timolol tras la administración oral repetida en seres humanos. Timolol no se unió significativamente a proteínas plasmáticas humanas.

e) Metabolismo Ocular.

- Bimatoprost.

Bimatoprost fue metabolizado extensamente en los tejidos oculares en conejos, pero no en monos. Fueron detectados 2 a 6 metabolitos en varios tejidos oculares en conejos, siendo el ácido C1 AGN 191522 el principal metabolito. Se encontró que Bimatoprost sólo se metaboliza mínimamente por el iris-cuerpo ciliar humano *in vitro*.

- Timolol.

Timolol no es metabolizado por los tejidos oculares en conejos albinos después de la administración de una solución oftálmica de Timolol 0,5%.

f) Metabolismo sistémico y Eliminación.**- Bimatoprost.**

Los perfiles de metabolitos urinario y fecal de Bimatoprost después de la administración intravenosa fueron similares en ratas, monos y humanos, apoyando el hecho de que estas especies animales sean utilizadas para estudios toxicológicos. La enzima más importante del citocromo P450 implicada en el metabolismo del Bimatoprost en seres humanos es CYP3A4; sin embargo, debido a que hay múltiples enzimas y vías involucradas en la biotransformación de Bimatoprost, no ha habido informes de diferencias polimórficas en el metabolismo de fármacos en humanos. Bimatoprost no inhibe o induce significativamente ninguna actividad enzimática microsomal hepática, por lo tanto, no se prevén interacciones farmacológicas significativas en humanos.

Después de la administración intravenosa, la vida media terminal de Bimatoprost fue 0,54 horas en ratones; 0,26 horas en ratas; 8,4 horas en monos y 0,77 horas en seres humanos. La vida media más larga en monos se debe a una fase de eliminación tardía observada después de 8 horas de la administración, la que quizás no ha sido evidente en las otras especies, por lo tanto, la eliminación de Bimatoprost pudo haber sido más comparable entre las especies de lo que sugiere su vida media. El aclaramiento de sangre promedio fue de 12 L/hr/kg en ratones; 9,5 L/hr/kg en ratas; 2,4 L/hr/kg en 723 monos y 1,5 L/hr/kg en seres humanos.

En ratas, la principal vía de eliminación de Bimatoprost y sus metabolitos fue a través de las heces, mientras que, en monos, la excreción urinaria fue más predominante.

Bimatoprost ³H administrado vía intravenosa, fue excretado el 67% por vía urinaria y el 25% en las heces.

- Timolol.

Timolol fue metabolizado extensamente en ratas y perros, con sólo el 2% de la dosis excretada sin cambios; Mientras que en humanos es metabolizado extensamente en el hígado, principalmente a través de 2 vías que implican la apertura del anillo del fragmento morfolina por oxidación, los 2 metabolitos representaron aproximadamente el 40% de la radiactividad urinaria a partir de una dosis oral de Timolol ¹⁴C. Se ha informado que la vida media de Timolol en plasma humano es de 2-5 horas.

7.2 Farmacocinética Clínica.**a) Absorción:**

Bimatoprost penetra bien la córnea y esclerótica humanas *in vitro*, con un coeficiente de permeabilidad corneal medio de $3,24 \times 10^{-6}$ cm/s. En humanos Bimatoprost penetra mejor el tejido escleral que el tejido corneal, con un coeficiente de permeabilidad escleral medio de $14,5 \times 10^{-6}$ cm/s. Después de la administración ocular, la exposición sistémica de Bimatoprost es muy baja, sin producir acumulación en el tiempo. Luego de aplicar una gota diaria de Bimatoprost 0,03% en ambos ojos de sujetos sanos durante dos semanas, la concentración plasmática máxima se alcanzó dentro de los 10 minutos posteriores a la dosificación y disminuyeron por debajo del límite inferior de detección (0,025 ng/mL) dentro de 1,5 horas posteriores de la administración. Los valores promedio de $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-24hrs}$ fueron similares en los días 7 y 14 en aproximadamente 0,08 ng/mL y 0,09 ng·hr/mL, respectivamente, indicando que se alcanzó una

concentración estable del fármaco durante la primera semana de dosificación ocular.

En dos estudios de seguridad y eficacia Fase 3 se midieron las concentraciones sanguíneas de Bimatoprost en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (N = 88 en tratamiento de una vez al día y N = 89 en tratamiento dos veces al día), las muestras fueron recogidas aproximadamente 5 minutos después de la dosis de noche al día 0 y a los 3, 6 y 12 meses. Las concentraciones sanguíneas de Bimatoprost fueron similares a las observadas en sujetos sanos normales y no se observó acumulación sistémica significativa del fármaco en el tiempo. El metabolito ácido C-1 (AGN191522) no fue medible en las muestras de sangre de estos estudios.

b) Distribución.

Bimatoprost es moderadamente distribuido en los tejidos corporales y el volumen sistémico de distribución en humanos en estado estacionario fue de 0,67 L/kg. En sangre humana, Bimatoprost reside principalmente en el plasma, y aproximadamente un 88% se une a proteínas plasmáticas, en concentraciones que varían de 1 a 250 ng/mL siendo independientes de la concentración. Mientras que hasta 20% se unió reversiblemente a melanina sintética en concentraciones que oscilaron entre 0,2 y 100 µg/mL, que también es independiente de la concentración.

c) Metabolismo.

Bimatoprost no se metaboliza extensamente en el ojo humano y es la principal especie circulante principal en la sangre una vez que alcanza la circulación sistémica después de la administración oftálmica. Luego, Bimatoprost es sometido a reacciones de oxidación, hidroxilación, N-deetilación, glucuronidación y desaminación para formar una diversa variedad de metabolitos; entre los cuales, los conjugados glucurónidos de Bimatoprost son los metabolitos más abundantes excretados en la orina y heces. Hay pruebas que la hidrólisis de Bimatoprost a ácido libre no es un requisito previo para su actividad hipotensora ocular.

d) Eliminación.

Después de una dosis intravenosa de Bimatoprost radiomarcado (3,12 µg/kg) a 6 sujetos sanos, la concentración sanguínea máxima de radiactividad total fue de 14,5 ng-eq/mL, siendo la radiactividad total eliminada del cuerpo con una vida media corta de 1,74 horas. La concentración sanguínea máxima promedio de Bimatoprost inalterado fue de 12,2 ng/mL y disminuyó rápidamente con una vida media de eliminación de 0,771 horas (aproximadamente 45 minutos).

Las concentraciones sanguíneas de AGN 191522, el metabolito ácido C-1, fueron mucho menores que las de Bimatoprost, ya que la concentración máxima fue de 0,12 ng/mL. El aclaramiento total de Bimatoprost sin cambios en sangre (Cl_b) fue de 1,50 L/hr/kg.

Bimatoprost se elimina primordialmente por excreción renal, hasta un 67% de la dosis de Bimatoprost administrada a voluntarios sanos fue excretada a través de la orina con sólo una pequeña fracción excretada como fármaco inalterado, mientras que el 25% de la dosis se recuperó en heces, de las cuales se eliminó el 15-40% como fármaco inalterado.

La vida media de eliminación, determinada después de la administración intravenosa, fue de aproximadamente 45 minutos; la depuración total sanguínea fue 1,5 L/hr/kg.

e) Características en Pacientes Ancianos.

- Bimatoprost.

La acumulación sistémica de Bimatoprost no fue significativa después de dos dosis diarias durante 7 días en pacientes jóvenes (18-44 años, media=28,5) o ancianos (65-80 años, media=71,0). Bimatoprost apareció rápidamente en la sangre en ambos grupos etarios, estando por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) por 1,5 horas en la mayoría de los pacientes. La exposición sistémica fue mayor en ancianos que en jóvenes después de la administración de una dosis única y dosis múltiple (124% y 213%, respectivamente). El valor promedio de AUC_{0-24hrs} fue de 0,0634 ng·hr/mL en pacientes de edad avanzada (sujetos de 65 años y mayores) y fue estadística y significativamente mayor que los 0,0218 ng·hr/mL en los adultos jóvenes sanos, lo que sugiere un efecto de la edad. Sin embargo, este hallazgo no se considera clínicamente relevante, ya que la exposición sistémica, tanto para sujetos ancianos como para jóvenes, permaneció muy baja con la dosis ocular, y Bimatoprost presenta perfiles de seguridad y eficacia similares tanto en poblaciones jóvenes como ancianos. No hubo acumulación de Bimatoprost en la sangre a lo largo del tiempo y el perfil de seguridad fue similar en los pacientes ancianos y jóvenes.

- Timolol.

Después de la administración ocular de una solución de gotas oftálmicas de Timolol 0,5% en seres humanos sometidos a cirugía de catarata, la concentración máxima de Timolol fue 898 ng/mL en el humor acuoso una hora después de la dosis, parte de la dosis es absorbida sistémicamente donde se metaboliza extensamente en el hígado. La vida media plasmática de Timolol es de aproximadamente 4 a 6 horas, y no se une extensivamente al plasma (~60%).

La exposición sistémica de Timolol después de la dosis oral en el hombre ha sido bastante estudiada, encontrándose que se absorbe rápida y casi completamente (~90% de disponibilidad); las concentraciones plasmáticas detectables de Timolol ocurren media hora después de la administración, y las concentraciones plasmáticas máximas se producen en aproximadamente 1 a 2 horas después de la dosis; La vida media de eliminación en plasma es de 4 horas, y la vida media es básicamente inalterada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Timolol es parcialmente metabolizado por el hígado, en tanto la droga inalterada y sus metabolitos son excretados por el riñón. Después de la administración oral, Timolol sufre metabolismo de primer paso moderado (~50%), sólo una pequeña cantidad de fármaco inalterado es eliminado por la orina junto a sus metabolitos.

- GANFORT®.

En el caso de **GANFORT®** se realizó un estudio farmacocinético cruzado aleatorizado en 17 sujetos sanos para determinar si la combinación de los fármacos individuales (Bimatoprost y Timolol) en **GANFORT®** afectaría la absorción sistémica de cada uno de ellos en comparación con la absorción observada con el uso de monoterapia. Los sujetos recibieron una vez al día (en la mañana) **GANFORT®**, Bimatoprost 0,03%, y

Timolol 0,5% durante 7 días.

Los valores medios de los parámetros farmacocinéticos y sus variables asociadas fueron muy similares para Bimatoprost entre la monoterapia y los tratamientos de combinación fija, lo que indica una falta de interacciones medicamentosas para Bimatoprost.

El valor medio de la $C_{\text{máx}}$ de Timolol fue menor (en un 29%) para el tratamiento combinado ($p < 0,05$) en comparación con Timolol en monoterapia. Dado los efectos secundarios sistémicos asociados con Timolol, esta disminución puede ser una ventaja beneficiosa para la terapia combinada desde una perspectiva de seguridad sistémica global. No se observaron diferencias significativas en $AUC_{0-24 \text{ horas}}$ o vida media de Timolol entre la combinación y monoterapia.

Las concentraciones sanguíneas de Bimatoprost medidas en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular en dos estudios Fase 3 de seguridad y eficacia fueron similares a las observadas en sujetos sanos y normales, no produciéndose acumulación sistémica significativa de fármacos durante 12 meses.

8. DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.

La dosis usualmente recomendada en adultos (incluyendo ancianos) es una gota de **GANFORT®** en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día, administrada siempre a la misma hora, en la mañana o en la noche.

Si se olvida una dosis, se debe continuar el tratamiento con la dosis siguiente según lo planeado, sin exceder una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) al día.

Para reducir una posible absorción sistémica, inmediatamente después de la instilación de cada gota, se recomienda que el saco lagrimal se comprima en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) durante al menos 1 minuto.

Si está utilizando más de un medicamento, se recomienda esperar al menos 5 minutos entre la aplicación de **GANFORT®** y otros medicamentos.

9. INTERACCIONES.

No se han realizado estudios específicos de interacción con **GANFORT®**.

9.1 Agentes Bloqueadores Beta-adrenérgicos.

Pacientes que reciban agentes beta-bloqueadores sistémicos (oral o intravenoso) y **GANFORT®** deben ser observados por un posible efecto aditivo del efecto beta-bloqueador (sistémico y sobre la presión intraocular).

9.2 Antihipertensivos/ Glicósidos Cardíacos.

Existe potencial para efectos aditivos resultando en hipotensión y/o marcada bradicardia cuando se administran colirios que contengan Timolol concomitantemente con bloqueadores de canales de calcio orales (Ej. Nifedipino), Guanetidina o agentes beta-bloqueadores, antiarrítmicos (incluyendo Amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos u otros antihipertensivos.

9.3 Agentes Midriáticos.

Aunque Timolol tiene poco o ningún efecto en el tamaño de la pupila, se ha reportado ocasionalmente midriasis al utilizar Timolol con agentes midriáticos tales como adrenalina.

9.5 Inhibidores CYP2D.

El bloqueo beta sistémico, como disminución de la frecuencia cardiaca, depresión, podría potenciarse durante el tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 como Quinidina, inhibidores selectivos de serotonina (1SRS) y Timolol.

10. REACCIONES ADVERSAS.

10.1 Experiencia Clínica.

En los estudios clínicos pivotaes realizados con **GANFORT®**, la mayoría de las reacciones adversas fueron oculares transitorias, de severidad leve y ninguna fue suficientemente grave como para interrumpir el tratamiento. Los eventos adversos fueron codificados usando el diccionario COSTART, disponible cuando se realizó el estudio.

La tabla 1 refleja como fueron reportadas las reacciones adversas del grupo tratado con **GANFORT®**. Mientras que la tabla 2 muestra las reacciones adversas con incidencia <1%

Tabla 1. Reacciones Adversas $\geq 1\%$ de los Pacientes Tratados con **GANFORT®** (N=533).

Término Preferente Sistema de Clasificación de Órganos	GANFORT® N = 533
Alteraciones Oculares	
Hiperemia Conjuntival	146 (27,4%)
Sensación de Ardor Ocular	45 (8,4%)
Crecimiento de las Pestañas	39 (7,3%)
Prurito ocular	35 (6,6%)
Queratitis Puntiforme Superficial	35 (6,6%)
Ojo seco	25 (4,7%)
Sensación de Cuerpo Extraño	21 (3,9%)
Pigmentación Blefarítica	17 (3,2%)
Fotofobia	17 (3,2%)
Sensación de Puntadas en el Ojo	16 (3,0%)
Empeoramiento de Agudeza Visual	16 (3,0%)
Eritema Palpebral	14 (2,6%)
Dolor Ocular	14 (2,6%)
Erosión Corneal	13 (2,4%)
Alteraciones Visuales	12 (2,3%)
Blefaritis	9 (1,7%)
Secreción Ocular	7 (1,3%)
Edema Palpebral	7 (1,3%)
Irritación Ocular	7 (1,3%)
Lagrimeo Continuo (Epifora)	6 (1,1%)
Picazón en el Párpado	6 (1,1%)
Alteraciones de la Piel y Tejidos Subcutáneos	
Crecimiento Excesivo De Vello (Hirsutismo)	6 (1,1%)
Alteraciones del Sistema Nervioso	
Dolor de Cabeza	15 (2,8%)
Alteraciones Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas	
Rinitis	6 (1,1%)

Datos agrupados de estudios durante 12 meses.

Tabla 2. Reacciones Adversas < 1% en Pacientes tratados con **GANFORT®** (N=533).

Término Preferente Sistema de Clasificación	GANFORT® N = 533
Alteraciones Oculares	
Edema Conjuntival	4 (0,8%)
Dolor en los Párpados	4 (0,8%)
Inflamación del Iris (Iritis)	4 (0,8%)
Triquiasis	4 (0,8%)
Astenopía	2 (0,4%)

Datos agrupados de estudios durante 12 meses.

10.2 Reacciones Adversas Adicionales.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han informado a las sustancias activas Bimatoprost y Timolol y potencialmente puede ocurrir con **GANFORT®**:

- Bimatoprost 0,03% (para uso oftálmico)
 - **Alteraciones Oculares:** Astenopia, oscurecimiento de pestañas, iritis.
 - **Alteraciones Gastrointestinales:** náusea.
 - **Alteraciones del Sistema Nervioso:** mareo.
 - .
- Timolol (uso oftálmico)
 - **Alteraciones Oculares:** queratitis pseudopemfigoide, ptosis, cambios refractivos, signos y síntomas de irritación ocular (incluyendo conjuntivitis).
 - **Alteraciones Cardíacas:** Arritmia, bloqueo auriculo-ventricular, paro cardíaco, falla cardíaca, dolor de pecho, falla cardíaca congestiva, edema, bloqueo cardíaco, palpitaciones, edema pulmonar, empeoramiento de angina de pecho.
 - **Alteraciones Laberínticas y del Oído:** Tinnitus.
 - **Alteraciones Gastrointestinales:** Dolor abdominal, anorexia, diarrea, boca seca, dispepsia, náuseas, vómitos.
 - **Alteraciones Generales y del Sitio de Administración:** Astenia.
 - **Alteraciones del Sistema Inmune:** Reacciones alérgicas sistémicas (incluyendo anafilaxia), lupus eritematoso sistémico.
 - **Alteraciones Metabólicas y Nutricionales:** Hipoglicemia.
 - **Alteraciones Musculoesqueléticas y del Tejido Conjuntivo:** Mialgia.
 - **Alteraciones del Sistema Nervioso:** Isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, incremento de signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia,

síncope.

- **Alteraciones Psiquiátricas:** Cambios en el comportamiento y alteraciones psíquicas que incluyen anorexia, confusión, depresión, desorientación, alucinaciones, nerviosismo, pérdida de la memoria, somnolencia.
- **Alteraciones del Sistema Reproductor y Urogenital:** Disminución de la libido, enfermedad de Peyronie, fibrosis retroperitoneal, disfunciones sexuales.
- **Alteraciones Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas:** Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), tos, congestión nasal, falla respiratoria, infecciones de las vías respiratorias altas.
- **Alteraciones de la Piel y Tejido Subcutáneo:** exacerbación de psoriasis, rash psoriasiforme, rash cutáneo.
- **Alteraciones Vasculares:** Claudicación, manos y pies fríos, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

Tabla 3 refleja como fueron reportadas las reacciones adversas del grupo tratado con Timolol y Bimatoprost

Tabla 3. Reacciones Adversas en Pacientes Tratados con Bimatoprost y Timolol.

Término Preferente Sistema de Clasificación	Bimatoprost (N=265)	Timolol (N=263)
Alteraciones Oculares		
Hiperemia Conjuntival	122 (46,0%)	25 (9,5%)
Sensación de Ardor Ocular	12 (4,5%)	27 (10,3%)
Crecimiento de las Pestañas	22 (8,3%)	3 (1,1%)
Prurito Ocular	26 (9,8%)	5 (1,9%)
Queratitis Puntiforme Superficial	12 (4,5%)	8 (3,0%)
Ojo Seco	11 (4,2%)	4 (1,5%)
Sensación de Cuerpo Extraño	9 (3,4%)	3 (1,1%)
Pigmentación blefarítica	26 (9,8%)	1 (0,4%)
Fotofobia	8 (3,0%)	2 (0,8%)
Sensación de Puntadas en el Ojo	2 (0,8%)	12 (4,6%)
Empeoramiento de Agudeza Visual	1 (0,4%)	7 (2,7%)
Eritema Palpebral	12 (4,5%)	5 (1,9%)
Dolor Ocular	3 (1,1%)	1 (0,4%)
Erosión Corneal	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Alteraciones Visuales	5 (1,9%)	6 (2,3%)
Blefaritis	7 (2,6%)	6 (2,3%)
Secreción Ocular	4 (1,5%)	2 (0,8%)
Edema Palpebral	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Irritación Ocular	6 (2,3%)	5 (1,9%)
Lagrimo Continuo (Epifora)	1 (0,4%)	6 (2,3%)
Picazón del Párpado	6 (2,3%)	2 (0,8%)
Alteraciones de la Piel y Tejidos Subcutáneos		
Crecimiento Excesivo de Vello (Hirsutismo)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Alteraciones del Sistema Nervioso		
Dolor de Cabeza	11 (4,2%)	7 (2,7%)
Alteraciones Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas		
Rinitis	4 (1,5%)	5 (1,9%)

Datos agrupados de estudios durante 12 meses.

10.3 Experiencia Post-Marketing.

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-marketing de **GANFORT®** en la práctica clínica. Debido a que son reportados

voluntariamente por una población de tamaño desconocido, las estimaciones de la frecuencia no se pueden realizar.

- **Alteraciones Cardiacas:** Bradicardia.
- **Alteraciones Oculares:** Edema macular cistoide, inflamación ocular, profundización del surco del párpado (enoftalmos), hiperpigmentación del iris, visión borrosa, discomfort ocular.
- **Alteraciones Generales y Condiciones del Sitio de Administración:** Fatiga.
- **Alteraciones del Sistema Inmune:** Reacciones alérgicas incluyendo signos o síntomas de dermatitis alérgica, angioedema, alergia ocular.
- **Alteraciones del Sistema Nervioso:** Mareos, disgeusia (alteración del gusto).
- **Alteraciones Psiquiátricas:** Insomnio, pesadillas.
- **Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas:** Asma, disnea.
- **Alteraciones de la piel y Tejido Subcutáneo:** Hiperpigmentación de la piel (periocular), alopecia, decoloración de la piel (periocular).
- **Alteraciones Vaculares:** Hipertensión.

11. EFECTOS EN LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR O MANEJAR MAQUINARIA.

GANFORT® tiene efecto insignificante sobre la conducción o el uso de maquinaria. Como con cualquier tratamiento oftálmico, si ocurre visión borrosa transitoria al instilar, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o utilizar maquinaria.

12. SOBREDOSIS.

No se dispone de información acerca de la sobredosis con **GANFORT®** en humanos. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo, considerando mantener la vía aérea (intubación habitual).

No se han reportado casos de sobredosis y es muy poco probable que ocurra después de la administración oftálmica. Si **GANFORT®** fuese ingerido accidentalmente, no se espera que genere toxicidad; ya que los componentes activos (Bimatoprost y Timolol) no han demostrado ser letales por separado.

Estudios realizados en ratones demostraron que Bimatoprost, no produjo toxicidad, al ser administrado por vía oral en dosis que fueron aproximadamente 36 veces mayores que la cantidad contenida en una botella de 7,5 mL de solución de Bimatoprost 0,03% ingerida accidentalmente por un niño de 10 kg.

- **Timolol.**

En tanto, una sobredosis con solución oftálmica de Timolol produce síntomas similares a los observados en sobredosis de beta-bloqueadores sistémicos como bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, cefalea, mareos, dificultad para respirar, paro cardíaco e insuficiencia cardíaca, los que han sido reportados con sobredosis de soluciones oftálmicas de Timolol. Un estudio *in vitro* en hemodiálisis, usando C¹⁴ Timolol adicionado a plasma humano o sangre entera mostro que Timolol se dializó fácilmente a partir de

estos fluidos, sin embargo, un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostro que Timolol no se dializa fácilmente.

13. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.

13.1 Embarazo.

No se dispone de información de estudios específicos en mujeres embarazadas con **GANFORT®**. Por lo tanto, **GANFORT®** debe ser utilizado con precaución durante el embarazo, sólo si el potencial beneficio supera el eventual riesgo para el feto.

13.2 Lactancia.

Se han detectado concentraciones de Timolol en la leche humana, después de administrarlo tanto por vía oral como oftálmica. Estudios Pre-clínicos con Bimatoprost han demostrado que es eliminado a través de la leche. Por lo tanto, no se recomienda su uso en mujeres en período de lactancia.

13.3 Uso Pediátrico.

La seguridad y eficacia de **GANFORT®** no ha sido demostrada en pacientes pediátricos, por lo que su uso no está recomendado.

13.4 Uso Geriátrico.

En general no se han observado diferencias en seguridad y eficacia entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes.

13.5 Pacientes con Insuficiencia Renal o Hepática.

No se dispone de estudios específicos en éste tipo de pacientes; de modo que se debe tener precaución con su tratamiento.

13.6 Pacientes con Alteración Vascular.

Pacientes con trastornos de circulación sanguínea periférica grave, como el fenómeno de Raynaud deben ser tratados con precaución.

13.7 Pacientes con Enfermedad Obstructiva Crónica (EPOC).

En aquellos pacientes con EPOC de gravedad leve a moderada, **GANFORT®** debe ser administrado con precaución.

13.8 Pacientes con Diabetes Mellitus.

Los medicamentos beta-bloqueadores, deben ser administrados con precaución en pacientes con hipoglicemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente aquellos con diabetes inestable), ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglicemia aguda.

13.9 Pacientes con Hipertiroidismo.

Los medicamentos con acción beta-bloqueadora pueden enmascarar signos de hipertiroidismo.

14. PRESENTACIÓN.

GANFORT® es suministrado estéril en un frasco gotario de polietileno de baja densidad opaco (color blanco) con tapa de poliestireno de alto impacto (color azul) que contiene 3 mL de solución oftálmica.

15. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

Mantener **GANFORT®** en su envase original, protegido del calor, luz y humedad a no más de 25° C.

Mantener lejos del alcance de los niños.

Una vez abierto el frasco, la solución debe ser utilizada dentro de 54 días. Luego, el frasco debe ser descartado, aunque no se haya utilizado toda la solución.

Tapar y cerrar bien el frasco, después de usar **GANFORT®**.

No utilice **GANFORT®** después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

16. REFERENCIAS.

Clinical Study Reports

Allergan, Inc. CSR 192024-008 (PK-00-038) [dated 2000]: 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, Inc. CSR 192024-009 (PK-00-039) [dated 2000]: 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, Inc. CSR192024-011 (dated 2000): 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, Inc. Study 192024-012 (PK-00-065) [dated 2000]: 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

Allergan, Inc. CSR 192024-014 (48 months)/ MM-HTL-001 (60 months) [dated 2003]: 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, Inc. CSR192024-018T (dated 14Mar05): 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, Inc. CSR 192024-021T/ PK-03-230 (dated 23Feb05): 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 Inc. CSR 192024-026T (dated 16Mar05): A Multicenter, Double-Masked, Randomized, Parallel, Three-Week Study of the Safety and Efficacy of Bimatoprost 0.03%/Timolol 0.5% Combination Ophthalmic Solution Once Daily, Bimatoprost 0.03% Once Daily and Timolol 0.5% Twice Daily Ophthalmic Solutions Dosed Concurrently, and Bimatoprost 0.03% Once Daily Ophthalmic Solution in Treatment-Naïve Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension

Allergan Inc. CSR 192024-503T (dated 27Mar02): A Single-center, Randomized, Double-masked, Crossover Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of Once Daily Administration of 0.03% AGN 192024/0.5% Timolol Combination ophthalmic Solution Compared with 0.03% AGN 192024 Monotherapy Once Daily and 0.5% Timoptol™ Monotherapy Once Daily, in Normal, Healthy, Young Subjects

Allergan, Inc. CSR192024-504T (dated 04Mar05): A 12-Week, Multicenter, Double-Masked, Randomized, 3-Arm, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Bimatoprost 0.03%/Timolol 0.5% Fixed Combination Ophthalmic Solution QD Compared With Bimatoprost 0.03% Ophthalmic Solution QD and Timolol 0.5% Ophthalmic Solution BID in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension with an Elevated Intraocular Pressure on Beta-Blocker Therapy Alone

Allergan, Inc. Study 192024-005 (PK-99-001) [dated 1999]: 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.

Allergan, Inc. Study 192024-006 (PK-98-119) [dated 1998]: 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

Allergan, Inc. Study 192024-012 (PK-00-065) [dated 2000]: 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

Allergan, Inc. Study PK-01-018 (dated Feb 2001): A Pharmacokinetic Report of AGN 192024 and Timolol for Study 192024-503T-00 Titled "A Single-Centre, Randomized, Double-Masked, Crossover Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of Once-Daily Administration of 0.03% AGN 192024/0.5% Timolol Combination Ophthalmic Solution Compared with 0.03% AGN 192024 Monotherapy Once-Daily and 0.5% Timoptol™ (0.5% Timolol) Monotherapy Once Daily, in Normal, Healthy, Young Subjects"

Allergan, Inc. Study PK-03-230: A 12-Month Pharmacokinetic Report of Bimatoprost (AGN192024) and Its Metabolite GN 191522 in Human Blood and Timolol in Human Plasma for Study 192024-021T Titled "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

Non-clinical Study Reports

Allergan, Inc. Study 1012C-2968 (dated 1995): One-month Ocular and Systemic Safety Study of Hypotensive Lipid in New Zealand White Rabbits

Allergan, Inc. Study 1012C-3137-5 (dated 1995): One-month Ocular and Systemic Safety Study in Dogs

Allergan, Inc. Study 1801-013 (dated 2000): Oral (gavage) Fertility and General Reproduction Study of AGN 192024 in Rats

Allergan, Inc. Study 1801-018 (dated 1998): Oral (gavage) Developmental Toxicity Study of AGN 192024 in Rats

Allergan, Inc. Study 6177-110 (dated 2000): 52-week Ocular Safety Study with AGN 192024 in Cynomolgus Monkeys

Allergan, Inc. Study 6177-113 (dated 2000?): 17-week Intravenous Safety Evaluation Study of AGN 192024 in Cynomolgus Monkeys

Allergan, Inc. Study 19471-0-455 (dated 1998): OECD: *In vivo* Mouse Micronucleus Assay with AGN 192024

Allergan, Inc. Study ALG 042/974323 (dated 1998): Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period

Allergan, Inc. Study ALG 043/974324 (dated 1998): Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period

Allergan, Inc. Study ALG 044/982455 (dated 1998): Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period

Allergan, Inc. Study ALG 053/984511 (dated 2002): Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks

Allergan, Inc. Study ALG 056/992437 (dated 2005): Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 52 Weeks

Allergan, Inc. Study ALG 058/984512 (dated 2002): Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 104 Weeks

Allergan, Inc. Study BIO-00-329 (dated 2000): 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, Inc. Study BIO-07-582 (dated 2007): Effect of a Second Generation Prostaglandin Antagonist AGN 211336 in the Beagle Dog Eye: Part 1, Intraocular Pressure

Allergan, Inc. Study BIO-07-617 (dated 2007): Effect of the Prostaglandin Antagonist AGN 211336 on Latanoprost Induced Ocular Hypotension in Dogs

Allergan, Inc. Study BIO-94-062 (dated 1995): Studies on the Effects of AGN 192024 on the Beagle Dog Eye

Allergan, Inc. Study BIO-94-067 (dated 1995): Studies on the Effects of AGN 192024 on Cynomolgus Monkey Eye

Allergan Inc. Study BIO-95-087 (dated 1995): *In vitro* Metabolism of AGN 192024 in Human Ocular, Lung and Liver Homogenates

Allergan, Inc. Study BIO-96-096 (dated 1996): Cardiovascular Effects of AGN 192024 and AGN 192151 in Rats

Allergan, Inc. Study BIO-96-099 (dated 1996): Effect of AGN 192024 and AGN 192151 on Spontaneous Motor Activity

Allergan, Inc. Study BIO-96-112 (dated 1996): Studies on the Effects of Ocular Hypotensive Lipids AGN 192024 and AGN 192151 Administered Once Daily, on Beagle Dog Eyes

Allergan, Inc. Study G95BN52.503003 (dated 1995): *Salmonella*/*Escherichia coli* Mutagenicity Assay

Allergan, Inc. Study G95BN52.702005 (dated 1996): Reduced Volume L5178Y/TK^{+/−} Mouse Lymphoma Mutagenesis Assay

Allergan, Inc. Study PK-02-018 (dated 2002): Ocular Distribution of Radioactivity Following a Single Ophthalmic Instillation of [³H] AGN 192024/0.5% Timolol; or 0.03% AGN 192024/0.5% [³H] Timolol Solutions into Female Albino Rabbit Eyes

Allergan, Inc. Study PK-02-020, Amended Report (dated 30Jan02): Analytical Phase of Allergan Study PK-01-P006, "Ocular Distribution of Radioactivity Following a Single OC Instillation of ³H-AGN 192024/Timolol, or AGN 192024/³H-Timolol Solutions Into Female Albino

Rabbit Eye”

Allergan, Inc. Study PK-94-029 (dated 24Mar94): Penetration of PGF2a, PGE2, PGD2 and AH 13205 Through Human Cornea and Sclera In Vitro

Allergan Inc. Study PK-95-013 (dated 1995): *In vitro* Metabolism of AGN 191045, AGN 192151 and AGN 192024 in Human Liver Slices Using High Pressure Liquid Chromatography and Mass Spectrophotometry

Allergan Inc. Study PK-97-004 (dated 1997): *In vitro* metabolism of ³H-AGN 192024 in Rat, Monkey and Human Liver Slices

Allergan, Inc. Study PK-97-032 (dated 1998): Ocular Pharmacokinetics and Metabolism of ³H-AGN 192024 in Monkeys for TSI Study Titled “A Study to Determine the Ocular Absorption and Tissue Distribution of ³H-AGN 192151 and ³H-AGN 192024 After Multiple Ocular Doses to Cynomolgus Monkeys”

Allergan, Inc. Study PK-97-036 (dated 1997): A Study to Determine the Ocular Absorption and Tissue Distribution of ³H-AGN 192151 and ³H-AGN 192024 After a Single Ocular Doses to Cynomolgus Monkeys. Mason Laboratories

Allergan, Inc. Study PK-98-050 (dated 19Jun98): ³H-AGN 192024 Tissue Distribution in the Rat Following a Single Intravenous Administration

Allergan, Inc. Study PK-98-096 (dated 03Sep98): ³H-AGN 192024 Placental Transfer and Milk Secretion in the Rat Following a Single Intravenous Administration

Allergan, Inc. Study PK-98-126 (dated 1999): *In Vitro* Binding of ³H-AGN 192024 in Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human Plasma, and Bovine and Human Serum Albumin Using Ultrafiltration

Allergan Inc. Study PK-99-037 (dated 1999): Identification of Human Hepatic Cytochromes P-450 Involved in the Metabolism of AGN 192024

Allergan Inc. Study PK-99-045 (dated 1999): *In vitro* Binding of ³H-AGN 192024 to Synthetic Melanin

Allergan Inc. Study PK-99-047 (dated 1999): *In vitro* Metabolism of AGN 192024 in Microsomes of Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human

Allergan Inc. Study PK-99-113 (dated 1999): Metabolic Profiles in Rat, Monkey, and Human Blood, Urine and Feces Following a Single Intravenous Administration of ³H-AGN 192024

Allergan Inc. Study PK-99-121 (dated 1999): *In vitro* Protein Binding of ³H-AGN 192024 in Human Plasma, Serum Albumin and α 1acid Glycoprotein Using Ultrafiltration

Allergan, Inc. Study PK-99-128 (dated 1999): Comparison of the Ocular Bioavailability and Systemic Absorption of AGN 192024 and Timolol from Three Ophthalmic AGN 192024-Timolol Combination Formulations in Albino Rabbits

Allergan, Inc. Study PK-1993-078 (dated 1993): *In vitro* Permeability Coefficients of a Series of PGF₂ Analogs Using Human Corneal and Scleral Tissue

Allergan, Inc. Study TX00009 (dated 2001): AGN 192024/Timolol Combination: A 6-month Ocular Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys. Covance Laboratories, Inc

Allergan, Inc. Study TX97032 (dated 1998): A One-month Ocular and Systemic Safety Study in Dutch-Belted Rabbits

Allergan, Inc. Study TX97033 (dated 1997): Three-day Ocular Safety Study in New Zealand White and Dutch Belted Rabbits

Allergan, Inc. Study TX98004 (dated 1999): Six-month Ocular Safety Study in Dutch Belted Rabbits with a One Month Recovery Period

Allergan, Inc. Study TX98025 (dated 1999): 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, Inc. Study TX99057 (dated 2000): Oral (gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of AGN-192024 in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation

Allergan, Inc. Study TX99067 (dated 2000): 1-month Ocular and Systemic Safety Study of 0.03% AGN 192024-0.5% Timolol Combination Ophthalmic Formulations in DB Rabbits

Literature References

Acheampong AA, Breau A, Shackleton M, Luo W, Lam S, Tang-Liu D. Comparison of concentration-time profiles of levobunolol and timolol in anterior and posterior ocular tissues of albino rabbits. *J Ocular Pharmacol.* 1995;11:489-500.

Belpaire FM, Bogaert MG, Rosseneu M. Binding of beta-adrenoceptor blocking drugs to human serum albumin, to alpha 1-acid glycoprotein and to human serum. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;22:253-256.

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.

Calenda E, Tourrel F. Sinoatrial block induced by timolol eyedrops. *Canadian Journal of Ophthalmology.* 2007;42(1):149.

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.

Centofanti M, Oddone F, Gandolfi S, Hommer A, Boehm A, Tanga L, et al. Comparison of Travoprost and Bimatoprost plus timolol fixed combinations in open-angle glaucoma patients previously treated with latanoprost plus timolol fixed combination. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150:575-580.

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.

Everly MJ, Heaton PC, Cluxton RJ. Beta-blocker underuse in secondary prevention of myocardial infarction. *Annals of Pharmacotherapy.* 2004;38(2):286-293.

Hommer A, GANFORT Investigators Group I. A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(1):53-62.

Konstas AG, Holló G, Mikropoulos D, Tsironi S, Haidich AB, Embeslidis T, et al. Twentyfour-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:209-213.

Korte JM, Kaila T, Saari KM. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5%

timolol eyedrops. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002;240:430-435.

Krauss, AH-P, Woodward DF. Update on the mechanism of action of bimatoprost: A review and discussion of new evidence. Survey of Ophthalmology. 2004;49(2 Suppl 1):S5-S11.

Putterman G.J, Davidson J, Albert J. Lack of metabolism of timolol by ocular tissues. J Ocular Pharmacol. 1985;1:287-296.

Rodriguez, RD, Schocken DD. Update on sick sinus syndrome, a cardiac disorder of aging. Geriatrics. 1990;45(1):26-36.

Saari KM, Ali-Melkkila T, Vuori ML, Kaila T, Iisalo E. Absorption of ocular timolol: drug concentrations and beta-receptor binding activity in the aqueous humour of the treated and contralateral eye. Acta Ophthalmol (Copenh). 1993;71:671-676.

Schmitt C, Lotti VJ, Le Douarec JC. Penetration of timolol into the rabbit eye. Arch Ophthalmol. 1980;98:547-551.

The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Interventional Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. Am J Ophthalmol. 2002;134(4):499-512.

The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Interventional Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol. 2000;130(4):429-440.

Vareilles P, Silverstone D, Plazonnet B, Le Douarec JC, Sears ML, Stone CA. Comparison of the effects of timolol and other adrenergic agents on intraocular pressure in the rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1977;16:987-996.

Vermeij P, et al. The disposition of timolol in man. J Pharm Pharmacol. 1978;30:53-55.

Walia HS, Walia SS, Emanuel ME. Sick sinus syndrome associated with topical timolol maleate instillation. J Pharmacol Pharmacother. 2011;2:300-302.

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, Krauss AH-P, Chen J, Liang Y, Li C, Protzman CE, Bogardus A, Chen R, Kedzie KM, Krauss HA, Gil DW, Kharlamb A, Wheeler LA, Babusis D, Welty D, Tang-Liu DD-S, Cherukury M, Andrews SW, Burk RM, Garst ME. Pharmacological characterization of novel antiglaucoma agent, bimatoprost (AGN 1929024). J Pharmacol Exp Ther. 2003;305:772-785.

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

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

Supporting Documents for Postmarketing Events

Allergan, Inc. Supporting Document for Alopecia, 2015

Allergan, Inc. Supporting Document for Asthma and Dyspnea, 2015

Allergan, Inc. Supporting Document for Bradycardia, 2015

Allergan, Inc. Supporting Document for Cystoid Macular Edema, 2012

Allergan, Inc. Supporting Document for Deepening of Eyelid Sulcus (Enophthalmos), 2012

Allergan, Inc. Supporting Document for Dizziness, 2015
Allergan, Inc. Supporting Document for Dysgeusia, 2015
Allergan, Inc. Supporting Document for Eyeswelling, 2015
Allergan, Inc. Supporting Document for Fatigue, 2015
Allergan, Inc. Supporting Document for Hypersensitivity, 2015
Allergan, Inc. Supporting Document for Hypertension (MD and PF), Ocular Discomfort (MD and PF), Skin Discoloration (MD and PF), Dry mouth (MD), Alopecia (PF), 2019
Allergan, Inc. Supporting Document for Insomnia, 2015
Allergan, Inc. Supporting Document for Iris Hyperpigmentation, 2012
Allergan, Inc. Supporting Document for Nightmare, 2015
Allergan, Inc. Supporting Document for Skin Hyperpigmentation (Periocular), 2012
Allergan, Inc. Supporting Document for Vision Blurred, 2015

Other References

Allergan, Inc. Bimatoprost CCDS, version 9.0, 2015
CHMP Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) Annex 1 (Doc. Ref: CMDh/PhVWP/030/2011, Rev. 2, dated Sep 2011): Proposed Changes in SmPC Based on Class Review of Systemic Effects of Ophthalmic Beta-blockers
European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma, 3rd Edition 2008
GANFORT® Marketing Authorisation Application (MAA) Centralised Procedure (dated April 2005)
GANFORT® UK SPC, 2012
Timolide® Tablets (Timolol Maleate-Hydrochlorothiazide), USP in Physicians' Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ, 1999.
Timoptic® 0.25% and 0.5% Ophthalmic Solution US PI, 2013
Timoptic® NDA 19-463, Merck Summary Basis of Approval