

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL.



BIMATOPROST 0.01%
BRIMONIDINA
TARTRATO 0.15%
TIMOLOL 0.5%
Solución Oftálmica

1. COMPOSICIÓN.

Cada 1 mL de **TRIPLENEX®** contiene:

Principio Activo: Bimatoprost	0,1 mg
Brimonidina Tartrato	1,5 mg

Timolol Maleato 6,83 mg, equivalente a 5 mg de Timolol

Preservante: Cloruro de Benzalconio

Excipientes: Fosfato de sodio dibásico heptahidratado, Ácido Cítrico Monohidratado, Cloruro de Sodio, Hidróxido de Sodio, Agua Purificada.

2. FORMA FARMACÉUTICA.

TRIPLENEX® es una solución oftálmica estéril de Bimatoprost 0,01%, Brimonidina Tartrato 0,15% y Timolol Meleato 0,5%.

3. INDICACIONES.

TRIPLENEX® está indicado para la reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en adultos.

4. CONTRAINDICACIONES.

TRIPLENEX® está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Reciben terapia con inhibidores de monoamino oxidasa (MAO)
- Pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.
- Enfermedad reactiva de las vías aéreas incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial; enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo nodal sino-auricular, bloqueo auriculoventricular de segundo tercer grado no controlado con marcapasos; insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 TRIPLENEX®

- **Exposición Sistémica:** Al igual que con otros fármacos oftálmicos aplicados tópicamente, los principios activos (Brimonidina, Bimatoprost, Timolol) en **TRIPLENEX®** pueden ser absorbidos sistémicamente. No se han observado mejoras en la absorción sistémica de las sustancias activas individuales con combinaciones

dobles de Brimonidina/Timolol (Estudio PK-00-207) o Bimatoprost/Timolol (Estudio PK-01-018). Debido al componente beta-adrenérgico (Timolol), podrían ocurrir las reacciones adversas comunes de los agentes beta-bloqueadores adrenérgicos sistémicos.

- **Función Renal y Hepática:** **TRIPLENEX®** no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, se debe tener precaución en el tratamiento de tales pacientes.
- **Condiciones Oculares No Estudiadas:** **TRIPLENEX®** no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma inflamatorio, glaucoma neovascular, glaucoma de ángulo cerrado agudo, glaucoma congénito, condiciones inflamatorias oculares, por lo tanto, se debe tener cuidado en estos pacientes.
- **Uso Con Lentes de Contacto:** El preservante contenido en **TRIPLENEX®**, Cloruro de Benzalconio, puede ser absorbido y causar decoloración de las lentes de contacto blandas.
Los pacientes que usan lentes de contacto blandas (hidrofílicos) deben ser instruidos a retirar los lentes antes de la administración de **TRIPLENEX®** y esperar al menos 15 minutos después de la instilación de **TRIPLENEX®** antes de reinsertar las lentes de contacto suaves.
- **Lesiones y Contaminación:** Los pacientes deben ser instruidos a evitar que la punta del frasco gotero entre en contacto con el ojo o estructuras circundantes para evitar lesiones oculares y contaminación de la solución oftálmica.

5.2 Relacionadas con Bimatoprost.

- **Inflamación Intraocular:** **TRIPLENEX®** debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (ej. Uveítis) debido a que la inflamación puede ser exacerbada.
- **Edema Macular:** Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con las soluciones oftálmicas de Bimatoprost 0,03% y Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5% (multidosis). **TRIPLENEX®** debe ser usado con cuidado en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con ruptura de la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular (ej. Cirugía intraocular, oclusión de la vena retinal, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).
- **Crecimiento de Vello Fuera del Área de Tratamiento:** existe la posibilidad que ocurra crecimiento de vello en áreas donde la solución **TRIPLENEX®** tiene contacto reiterado con la superficie de la piel. Por lo tanto, es importante aplicar **TRIPLENEX®** como se indica y evitar esparcir a la mejilla u otras áreas de la piel. Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben ser informados de la posibilidad de crecimiento de pestañas debido a que esto ha sido observado durante el tratamiento con análogos de prostaglandinas, incluyendo soluciones oftálmicas de Bimatoprost y solución de Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%.
- **Pigmentación del Iris:** aumento de la pigmentación del iris fue observada durante el tratamiento con soluciones oftálmicas de Bimatoprost 0,03% y 0,01%, y solución oftálmica de Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%. Los pacientes deben ser advertidos

sobre el posible aumento de la pigmentación café del iris, la cual puede ser permanente. Los efectos a largo plazo del incremento de la pigmentación iridial no son conocidos. Los cambios de color del iris observados con la administración oftálmica de Bimatoprost puede que no sean notorios por varios meses o años. Los lunares y nevus del iris no parecen ser afectados por el tratamiento.

- **Pigmentación del Tejido Periorbital:** Se ha reportado que las soluciones oftálmicas de Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5% y Bimatoprost 0,03% provocan cambios en los tejidos pigmentados. Los cambios de pigmentación más frecuentemente reportados han sido incremento de la pigmentación de la piel periocular y oscurecimiento de pestañas. La pigmentación del tejido periorbital ha sido reportada como reversible en algunos pacientes.

5.3 Relacionadas a Brimonidina.

- **Somnolencia en Niños:** TRIPLENEX® no ha sido estudiado en niños menores de 18 años. Sin embargo, en un estudio fase 3 de 3 meses de duración en niños (edad 2-7 años) con glaucoma inadecuadamente controlado por beta-bloqueadores, el uso de solución oftálmica de tartrato de Brimonidina 0,2% propició una alta incidencia y severidad de somnolencia en niños mayores de 2 años, especialmente en aquellos con peso ≤ 20 kg.
- **Hipersensibilidad Ocular Retardada:** Reacciones de hipersensibilidad ocular tardía han sido reportadas con el uso de solución oftálmica de Tartrato de Brimonidina 0,2%, con algunos reportes asociados con un incremento en la PIO.
- **Depresión e Insuficiencia Cerebral:** TRIPLENEX® debe ser usado con precaución en pacientes con depresión o insuficiencia cerebral.
- **Desórdenes Vasculares:** los pacientes con tromboangitis obliterante y alteración/trastorno circulatorio periférico severo (Ej. Fenómeno de Reynaud) deben ser tratados con precaución.

5.4 Relacionadas a Timolol.

Reacciones respiratorias y cardíacas incluyendo, raramente, muerte debido a broncoespasmo o asociada a insuficiencia cardíaca ha sido reportada después de la administración de algunos beta-bloqueadores oftálmicos.

- **Enfermedad Pulmonar Obstructiva:** pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de severidad leve a moderada, deben en general, no recibir medicamentos que contengan beta-bloqueadores, incluyendo TRIPLENEX®; sin embargo, si se considera necesario usar TRIPLENEX® en estos pacientes se debe administrar con precaución.
- **Enfermedad Cardíaca:** TRIPLENEX® debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (Ej. Enfermedad coronaria, Angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión. Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular deben estar atentos a signos de deterioro de estas enfermedades. Debido al efecto negativo en el tiempo de conducción, los beta-bloqueadores sólo deben ser administrados con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco en primer grado.

- **Anafilaxis:** mientras se toma beta-bloqueadores, los pacientes con antecedentes de atopia o antecedentes de reacciones anafilácticas graves a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a repetidas exposiciones con tales alérgenos. Estos pacientes pueden ser no respondedores a las dosis usuales de epinefrina usadas para el tratamiento de reacciones anafilácticas.
- **Diabetes Mellitus:** los agentes beta-bloqueadores adrenérgicos deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglicemia espontánea o a pacientes diabéticos (Especialmente aquellos con diabetes lábil) debido a que los agentes beta- bloqueadores adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglicemia aguda.
- **Hipertiroidismo:** los agentes beta-bloqueadores adrenérgicos pueden enmascarar signos de hipertiroidismo.
- **Enfermedad Corneal:** los beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.
- **Desprendimiento Coroidal:** el desprendimiento coroidal ha sido reportado después de procedimientos de filtración con la administración de terapia supresora acuosa (Ej. Timolol).
- **Otros Agentes Beta-bloqueadores:** se debe tener precaución cuando se usan concomitantemente con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos debido a los posibles efectos aditivos en el beta-bloqueo sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca. También, el uso de dos agentes beta bloqueadores adrenérgicos tópicos no es recomendado.
- **Anestesia Quirúrgica:** los beta-bloqueadores oftálmicos pueden afectar la taquicardia compensatoria e incrementar el riesgo de hipotensión cuando son usados en conjunto con anestésicos. El anestesista debe ser informado si el paciente está usando TRIPLNEX®.

6. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS.

Clasificación: Preparaciones antiglaucoma y miótica; Agentes Beta-Bloqueadores

Código ATC: S01ED51

6.1 Mecanismo de Acción.

Los tres principios activos de TRIPLNEX® – Bimatoprost (una prostamida), Brimonidina (un agonista del receptor α -2 adrenérgico) y Timolol (un antagonista del receptor beta adrenérgico) reducen la PIO elevada mediante mecanismos de acción complementarios. TRIPLNEX® ha sido evaluado en 2 estudios clínicos fase 3. En el estudio clínico 192024-049, el efecto combinado resultó en una reducción adicional de la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto crónico o hipertensión ocular quienes no fueron bien controlados con 2 agentes reductores de la PIO. El estudio clínico 192024-049 demostró que después de 12 semanas de tratamiento, TRIPLNEX® proporcionó un efecto reductor de la PIO adicional clínica y estadísticamente significativo después de un tratamiento de combinación doble (Brimonidina y Timolol como monoterapias o en combinación como COMBIGAN® (Brimondina 0,2%/Timolol 0,5%) tratados desde el inicio. Los resultados de la variable de eficacia primaria (variación promedio desde el

inicio de la PIO diurna media del ojo de estudio en la semana 12) mostraron que **TRIPLENEX®** proporcionó una variación promedio adicional de -3,98 y -4,22 mmHg a partir de los valores iniciales del tratamiento con la combinación doble en la población de intención-a-tratar modificada (MITT) y población por-protocolo (PP), respectivamente ($p < 0,001$). Del mismo modo, el estudio 192024-063 demostró superioridad estadística de **TRIPLENEX®** por sobre **COMBIGAN®** en una comparación directa. Los resultados de la variable de eficacia primaria (variación media de la PIO desde el inicio en el peor ojo a la semana 12) mostraron que **TRIPLENEX®** proporcionó una mayor variación de la PIO promedio desde el valor inicial -0,85 mmHg ($p = 0,028$) comparado con **COMBIGAN®** en la población MITT.

Bimatoprost es un agente hipotensor ocular potente. Es una prostamida sintética, estructuralmente relacionada a la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), la cual actúa mediante un receptor de prostamida identificado. Bimatoprost reduce la PIO en humanos mediante el aumento del flujo de salida uveoescleral, así como incrementando la salida del humor acuoso a través de la malla trabecular. Bimatoprost reduce la PIO con un efecto hipotensor ocular máximo en aproximadamente 12 horas.

El Tartrato de Brimonidina es un potente agonista del receptor alfa-2 adrenérgico que es 1.000 veces más selectivo para el adrenoreceptor alfa-2. La afinidad a los adrenoreceptores humanos α_1 y α_2 es $\sim 2.000\text{nM}$ y $\sim 2\text{nM}$, respectivamente. Esta selectividad da como resultado la no midriasis y la ausencia de vasoconstricción en los microvasos asociado con xenoinjertos de retina humana.

Timolol es un agente bloqueador del receptor adrenérgico β_1 y β_2 (no selectivo) que no tiene actividad: simpaticomimética intrínseca, depresora miocárdica directa anestésica local (estabilizador de membrana). Timolol reduce la PIO mediante la reducción de la formación de humor acuoso y alcanza un efecto hipotensor ocular máximo en aproximadamente 1 a 2 horas después de la dosis.

6.2 Seguridad y Eficacia Clínica.

- Estudio clínico – **TRIPLENEX®** Estudio 192024-049.

El estudio 192024-049 fue un estudio abierto de fase 3, de 12 semanas, multicéntrico, en donde se evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento con **TRIPLENEX®** 2 veces al día en pacientes de la India con glaucoma o hipertensión ocular quienes tenían una PIO elevada o estaban con una terapia de combinación doble (ejemplo: **COMBIGAN®** o 2 monoterapias de Brimonidina y Timolol usadas concurrentemente).

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la solución oftálmica **TRIPLENEX®** dosificado 2 veces al día, durante 12 semanas en pacientes de la India quienes tenían glaucoma o hipertensión ocular con PIO elevada y fueron sometidos a terapia de combinación doble dos veces al día. Un total de 126 pacientes fueron inscritos en el estudio, 121 pacientes fueron incluidos en ambas poblaciones, de seguridad y MITT. De estos 121 pacientes, 109 (90,1%) pacientes completaron el estudio y 12/121 (9,9%) pacientes fueron suspendidos del estudio.

La variable de eficacia primaria fue la variación del valor inicial promedio de la PIO diurna en el ojo de estudio con el tratamiento de COMBINACION DOBLE en la semana 12. Las evaluaciones de seguridad fueron sobre eventos adversos (oculares y no oculares), frecuencia de pulso, presión sanguínea, agudeza visual, biomicroscopía, oftalmoscopia, relación copa/disco, examinación del campo visual y exámenes de embarazo (en

mujeres en edad fértil).

En la semana 12, **TRIPLENEX®** produjo un efecto adicional en la reducción de la PIO clínica y estadísticamente significativo a partir de los valores iniciales con el tratamiento de COMBINACION DOBLE. Los resultados de la variable de eficacia primaria, la variación promedio de la línea basal de PIO diurna del ojo en estudio durante la semana 12, fueron -3,98 y 4,22 mmHg en las poblaciones MITT y PP respectivamente ($p < 0,001$). La variación de los valores basales de la PIO diurna media en el ojo en estudio en las semanas 4 y 8 fueron también clínica y estadísticamente significativa, oscilando desde -4,49 a -4,22 mm Hg para la población MITT y desde -4,64 a -4,14 mmHg para la población PP, respectivamente. Resultaron similares a los vistos para la población general MITT se observaron también en cada subgrupo de edad (≤ 65 años y > 65 años) para la variable de eficacia primaria.

La conclusión de este estudio fue que **TRIPLENEX®** proporciona un efecto adicional en la reducción de la PIO clínica y estadísticamente significativo a partir del valor basal del tratamiento de combinación doble y tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable en pacientes de la India con glaucoma o hipertensión ocular con PIO elevada.

- Estudio Clínico - **TRIPLENEX®** Estudio 192024-063

El estudio 192024-063 fue un estudio de fase 3, de 12 semanas, multicentro, doble ciego, aleatorizado para evaluar eficacia y seguridad del tratamiento dos veces al día con **TRIPLENEX®** comparado con **COMBIGAN®** en pacientes de México y Colombia con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular que requiere un tratamiento bilateral reductor de la PIO. Los pacientes del grupo de tratamiento en estudio recibieron **TRIPLENEX®** dos veces al día en ambos ojos durante 12 semanas, mientras que los pacientes del grupo control recibieron **COMBIGAN®** dos veces al día en ambos ojos durante 12 semanas.

La variable de eficacia primaria fue la variación del valor inicial de la PIO del peor ojo desde la línea base en la semana 12 en la población MITT. Un total de 192 pacientes fueron incluidos en el estudio, 190 pacientes fueron incluidos en la población MITT y 191 en la población de seguridad. A partir de la población MITT, 93 pacientes estaban en el grupo **TRIPLENEX®** y 97 pacientes estaban en el grupo **COMBIGAN®**. De estos pacientes, 175 (92,1%) completaron el estudio según lo planificado.

En la semana 12, **TRIPLENEX®** fue estadística y significativamente más eficaz en la reducción de la PIO que **COMBIGAN®**. Los resultados de la variable de eficacia primaria, la variación de la PIO promedio del peor ojo a partir de los valores basales en la semana 12, demostraron que **TRIPLENEX®** proporcionó una variación adicional de 0,85 mmHg ($p = 0,028$) de la PIO promedio en el peor ojo a partir del valor basal comparado con **COMBIGAN®** en la población MITT. También fue observada superioridad estadística de **TRIPLENEX®** sobre **COMBIGAN®** en todas las otras visitas de estudio (semanas 1, 2, 4 y 8) en la población MITT. Estos hallazgos fueron replicados por varios análisis de sensibilidad usando la población PP y otros métodos de análisis estadístico. Otra prueba de la superioridad estadística y clínica de **TRIPLENEX®** sobre **COMBIGAN®** fue proporcionada por el análisis de una subpoblación de pacientes con PIO media basal ≥ 25 mmHg. Los resultados mostraron que los pacientes en el grupo ≥ 25 mmHg tuvieron una mayor disminución del valor basal de la PIO en el grupo **TRIPLENEX®** en comparación con aquellos en el grupo de **COMBIGAN®** en ambas poblaciones, MITT (-

1,96 mmHg) y PP (-1,35 mmHg).

La conclusión a partir de este estudio fue que **TRIPLENEX®** proporciona un mayor efecto reductor de la PIO clínicamente y estadísticamente significativo en comparación a **COMBIGAN®** y tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular con PIO elevada.

Estudio Clínico - TRIPLENEX® Estudio 192024-062

El estudio 192024-62 fue un estudio aleatorio, doble ciego, multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de **TRIPLENEX®** dos veces al día comparado con **COMBIGAN®** dos veces al día, administrado a pacientes brasileños quienes padecían glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

El objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de **TRIPLENEX®** dos veces al día comparado con **COMBIGAN®** dos veces al día durante 12 semanas (además de 9 meses de extensión) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. Un total de 185 pacientes fue inscrito en el estudio y entró a las poblaciones mITT y de seguridad. De estos 185 pacientes, 159 (85,9%) completaron la fase de tratamiento primario y 26 pacientes (14,1%) discontinuaron la fase de tratamiento primario. Hubo 140 pacientes que continuaron la extensión enmascarada. De estos 140 pacientes, 116 (82,9%) completaron la extensión y 24 (17,1%) dejaron la fase de extensión.

Los análisis de eficacia primaria demostraron la superioridad estadística de **TRIPLENEX®** sobre **COMBIGAN®**. A la semana 12, **TRIPLENEX®** proporcionó una variación mayor -2,17 mmHg del valor basal de la PIO promedio comparada con **COMBIGAN®** en la población mITT.

La conclusión obtenida del estudio fue que **TRIPLENEX®** proporciona un efecto reductor de PIO clínicamente y estadísticamente significativos que **COMBIGAN®**, y tuvo un perfil de tolerabilidad y seguridad aceptable en pacientes con glaucoma de ángulo abierto primario o hipertensión ocular con PIO elevada.

6.3 Seguridad y Eficacia Pre-Clínica.

a) Toxicología Ocular Animal.

- TRIPLENEX®.

La seguridad de **TRIPLENEX®** fue evaluada en un estudio ocular de 3 meses (Estudio TX09064). Conejos de Nueva Zelanda Blanco (NZW) recibieron instilaciones oculares de 1 gota (~30 µL) en el ojo izquierdo de la formulación **TRIPLENEX®** que contiene 0,01% de Bimatoprost; 0,15% de Brimonidina y 0,5% de Timolol, con 50 ppm (0,005%) de Cloruro de Benزالconio como preservante 2 o 4 veces al día (con intervalos de 6 o 2 horas, respectivamente) o el vehículo de la combinación 4 veces al día. El ojo derecho (OD) sirvió como un control sin tratamiento. Se eligió una frecuencia de dosificación de 2 veces al día para imitar el régimen de dosificación destinado a humanos y 4 veces al día para exagerar el régimen clínico. No se observaron efectos relacionados al fármaco en las exámenes oftálmicos, en las observaciones oculares generales, peso corporal, observaciones clínicas, consumo de alimentos o histopatología. Se observaron disminuciones esperadas y aceptables en la PIO relacionadas al fármaco en relación al valor basal, de hasta 2,0 mmHg (19%) en el ojo tratado y 2,2 mmHg (19%) en el ojo sin tratar en los conejos a los que se les dio **TRIPLENEX®** 4 veces al día durante un mes de tratamiento. Al final del período de tratamiento, la PIO se encontraba levemente elevada

en relación al valor basal en todos los grupos, incluido el grupo de control. Estos datos respaldan la conclusión de que **TRIPLNEX®** fue bien tolerado en conejos NZW.

- Bimatoprost.

La toxicidad de Bimatoprost (solo) ha sido evaluada en estudios de instilación ocular de hasta 1 mes de duración en conejos NZW, hasta 6 meses en conejos Dutch-Belted (DB), hasta 1 mes en perros y hasta 1 año en monos.

Malestar temporal leve e hiperemia conjuntival fue observada en los conejos NZW en los estudios de 3 días y de 1 mes con concentraciones de Bimatoprost tan bajas como 0,001%. Estos efectos fueron atribuibles al medio, ya que los conejos a los que se les administró soluciones con placebo mostraron la misma respuesta. Los perros mostraron malestar ocular y eritema conjuntival temporal leve a concentraciones de Bimatoprost tan bajas como 0,001% y con un tratamiento de vehículo. La administración de Bimatoprost o placebo a los conejos DB dos veces al día (BID) no causó irritación ocular en ningún estudio. Debido a que se observó irritación ocular temporal leve en conejos NZW y en perros en régimen cuatro veces al día (QID), pero no en los conejos DB a los que se les dio la misma fórmula de Bimatoprost y placebo BID, estos efectos podrían deberse a la mayor frecuencia de dosificación. No fueron observados efectos sistémicos en el estudio ocular de 6 meses en conejos que alcanzaron un AUC_{de} máximo aproximadamente 360 veces más alto que el valor humano que resultó del régimen clínico de combinación de Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%.

Monos que se les administró ocularmente 1 gota de Bimatoprost 0,03% QD o BID o Bimatoprost 0,1% BID por 52 semanas, mostraron un aumento en la prominencia del área periocular relacionado con la dosis, lo que llevó a un ensanchamiento de la fisura palpebral del ojo tratado. La gravedad de la incidencia de este efecto estuvo relacionado con la dosis. No se observó ningún cambio funcional o microscópico relacionado con el cambio periocular. También se notó un aumento en la pigmentación del iris en algunos animales en todos los grupos tratados. No se observó aumento asociado a la cantidad de melanocitos con la pigmentación. Pareciera que el mecanismo de aumento de pigmentación del iris se debe a un aumento en la producción de melanina en los melanocitos y no a un aumento en la cantidad de melanocitos. La dosis más elevada (0,1% dos veces al día) produjo una AUC_{de} máxima aproximadamente 440 veces mayor que el valor humano que resultó del régimen clínico de combinación de Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%.

- Brimonidina.

No se produjeron efectos oculares o sistémicos relacionados con el tratamiento en los monos cynomolgus cuando se aplicó tópicamente en el ojo Tartrato de Brimonidina dos veces al día durante un año en distintas concentraciones. La concentración más elevada (0,8%), equivalente a la dosis de Tartrato de Brimonidina base de 0,106 mg/kg/día, produjo 10 veces la concentración plasmática máxima del medicamento que se haya observado en humanos tratados con 1 gota de **ALPHAGAN®** 0,2% dos veces al día en cada ojo por 10 días y 13 veces la concentración plasmática del medicamento observada en humanos tratados con 1 gota de solución oftálmica de Tartrato de Brimonidina 0,15% en ambos ojos 3 veces al día.

- **Timolol.**

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

b) Toxicología Sistémica.

- **TRIPLENEX®.**

No se realizaron estudios de toxicidad sistémica con **TRIPLENEX®**, debido a los diferentes y bien entendidos mecanismos de acción de los componentes individuales y a la evaluación de toxicología sistémica extensiva de los compuestos individuales en los siguientes estudios.

- **Bimatoprost.**

Se observaron efectos sistémicos en los estudios no clínicos con Bimatoprost sólo en exposiciones sustanciales sobre la exposición humana máxima, lo que indica una escasa relevancia para el uso clínico.

No se observaron efectos en los ratones que recibieron 4 mg/kg/día de Bimatoprost vía oral por 3 meses. Esta dosis produjo un AUC_{de} máxima que fue aproximadamente 890 veces mayor que el valor en humanos resultante del régimen clínico de monoterapia de Bimatoprost 0,03% una vez al día. Los ratones hembras a los que se les dio dosis orales de 8 mg/kg/día mostraron una proliferación tímica linfática reversible. Este hallazgo sólo se observó en ratones y con una AUC_{de} máxima que fue aproximadamente 2.600 veces mayor que el valor en humanos que resultó del régimen clínico de Bimatoprost 0,03% una vez al día.

Se observó una disminución en el consumo de alimentos y un aumento en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en las ratas machos a las que se les dio ≥ 8 mg/kg/día durante 13 semanas. Se observó disminución y aumento reversible del peso corporal en ambos géneros con dosis ≥ 4 mg/kg/día. Se observó un aumento reversible del peso ovárico acompañado de una regresión tardía del cuerpo lúteo en las hembras con dosis ≥ 4 mg/kg/día. Los efectos ováricos se observaron únicamente en los estudios con ratas nulíparas. Dado que estos efectos no se observaron en otras especies o ratas preñadas, es probable que Bimatoprost afecte únicamente el ciclo lúteo en ratas nulíparas. Estos hallazgos se observaron con un AUC_{de} que fue al menos 9.600 veces mayor que el valor en humanos resultante del régimen clínico de Bimatoprost 0,03% una vez al día. La especificidad de las especies y los márgenes de exposición considerables indican que el riesgo de los efectos ováricos es insignificante en los humanos.

Se observó una disminución del 9% en el peso corporal en las hembras (2 mg/kg/día) versus el grupo control en el estudio de 1 año en ratas. Hubo aproximadamente un aumento de 3 veces en la actividad transaminasa en los machos de todos los grupos de dosis, pero estos cambios no estaban asociados con ninguna lesión histopatológica y la reversibilidad fue evidente. Los efectos ováricos y hepáticos fueron reversibles, y se consideraron específicos a las especies dado que estos cambios no se observaron en ratones ni en monos en las exposiciones sistémicas de 7.400 a 86.000 veces mayores, respectivamente, que el valor en humanos resultante del régimen clínico de Bimatoprost 0,03% una vez al día.

También se observaron efectos perioculares con la administración (IV) de 0,01 mg/kg/día en monos durante 17 semanas. La administración IV de 0,01 mg/kg/día produjo una AUC_{de} 1.400 veces mayor que el valor en humanos que resultó del régimen clínico de Bimatoprost 0,03% una vez al día. Los efectos perioculares se resolvieron después de suspender el tratamiento. No se detectó ninguna anormalidad anatómica o funcional en los ojos. Se ha observado un efecto similar en humanos asociado con el uso crónico de Bimatoprost, incluida la profundización del surco del párpado superior. Por lo tanto, médicos y pacientes deben estar conscientes del potencial de Bimatoprost para producir cambios periorbitales.

- Brimonidina.

Se observaron efectos intestinales reversibles y de sedación relacionados con las dosis en ratones y ratas, incluyendo la invaginación intestinal, hiperplasia de las células de Goblet e hipertrofia de la túnica muscular después del tratamiento con Tartrato de Brimonidina. Los efectos intestinales parecieran ser mediados farmacológicamente y ser específicos de los roedores. Los efectos se observaron en exposiciones sistémicas (AUC) que fueron al menos 450 veces (ratones) y 59 veces (ratas) mayores que las observadas en humanos tratados con 1 gota de la solución oftálmica de tartrato de Brimonidina 0,2%/Timolol 0,5% (**COMBIGAN**®) en ambos ojos, 2 veces al día.

Se observaron efectos farmacológicos relacionados con la dosis de bradicardia sinusal, hipotensión y sedación temporal en monos cynomolgus con dosis vía oral de Tartrato de Brimonidina 0,5 mg/kg/día, la dosis más elevada administrada, durante 1 año. No obstante, las examinaciones macroscópicas y microscópicas no revelaron toxicidad presente en los órganos. Esta dosis produjo 45 veces las concentraciones plasmáticas máximas vistas en humanos a los que se les administró 1 gota de **COMBIGAN**® en ambos ojos 2 veces al día.

- Timolol.

El maleato de Timolol administrado vía oral a ratas o perros en dosis de hasta 50 mg/kg/día para un máximo de 4 meses no produjo toxicidad relacionada con el medicamento.

c) Estudios de Carcinogenicidad y Genotoxicidad

- Bimatoprost.

Bimatoprost no fue carcinogénico en ratones ni en ratas cuando se administró por sonda vía oral una dosis de hasta 2 mg/kg/día y 1 mg/kg/día respectivamente, durante 104 semanas, dando valores de AUC en las dosis máximas aproximadamente de 1.300 y 2.000 veces mayores que el valor en humanos resultante del régimen de combinación clínica de Bimatoprost 0,03% /Timolol 0,5%.

Bimatoprost no es considerado un peligro genotóxico, en base a los resultados de las pruebas de genotoxicidad. Bimatoprost no fue mutagénico o clastogénico en la prueba de Ames, en la prueba de linfoma de ratón o en las pruebas de micronúcleos *in vivo* de ratón.

- Brimonidina.

Con Brimonidina Tartrato no fueron observados efectos carcinogénicos relacionados al compuesto en ratones o en ratas después de 21 y 24 meses de tratamiento,

respectivamente. En estos estudios, la administración dietaria de Tartrato de Brimonidina a dosis de hasta 2,5 mg/kg/día en ratón y 1,0 mg/kg/día en ratas alcanzó 150 y 210 veces, la concentración plasmática $C_{\text{máx}}$ en humanos tratados con 1 gota de solución de tartrato de Brimonidina 0,2%/Timolol 0,5% (**COMBIGAN®**) en ambos ojos dos veces al día.

El Tartrato de Brimonidina no es considerado como un riesgo genotóxico. El tartrato de brimonidina no fue mutagénico o clastogénico en una serie de estudios *in vitro* e *in vivo*, incluyendo las pruebas de mutación reversa bacterial de Ames, ensayo de aberración cromosomal en células de ovario de hámster chino (CHO) y tres estudios *in vivo* en ratones CD-1: ensayo huésped mediado, estudio citogénico y ensayo letal dominante.

- Timolol.

En un estudio de 2 años de Maleato de Timolol administrado oralmente en ratas, hubo un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitoma adrenal en ratas macho administrando 300 mg/kg/día (aproximadamente 25.000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana recomendada). Diferencias similares no fueron observadas en ratas a las que se les administró dosis orales equivalentes a aproximadamente 8.300 veces la dosis humana máxima oftálmica recomendada.

El Maleato de Timolol no es considerado un peligro genotóxico. El maleato de Timolol fue desprovisto de potencial mutagénico cuando se ensayó *in vivo* (ratón) en pruebas de micro núcleos y ensayo citogenético (dosis de hasta 800 mg/kg) e *in vitro* en ensayos de transformación de células neoplásicas (hasta 100µg/mL). En las pruebas de Ames las concentraciones más elevadas de Timolol empleadas, 5.000 o 10.000 µg/plato, fueron asociadas con elevaciones estadísticamente significativas de revertantes observados en la cadena de análisis TA 100 (en 7 ensayos replicados), pero no en las 3 cadenas remanentes. Los ensayos de Ames con la cadena de análisis TA 100 no fue considerada como positiva porque no se observó consistencia en la relación dosis respuesta y la proporción de la prueba para controlar revertantes no alcanzó 2, usualmente considerado como el criterio para una prueba de Ames positiva.

d) Estudios de Fertilidad

- Bimatoprost.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, no hubo efectos relacionados al fármaco a dosis orales de 0,6 mg/kg/día en el rendimiento reproductivo femenino o masculino, toxicidad materna o paterna, parámetros de análisis de esperma, parámetros de implantación uterina o viabilidad embrionaria. Las dosis altas producidas a una $C_{\text{máx}}$ 160 veces más altas que en los humanos administrando la combinación Bimatoprost 0,03%/ Timolol 0,5%. A pesar de que el AUC de 0,6 mg/kg/día no fue determinada en este estudio en particular, se puede inferir como 710 veces el valor en humanos dado el régimen clínico a partir de los datos de exposición en un estudio de desarrollo embriofetal.

- Brimonidina.

No ocurrió deterioro de la fertilidad y reproducción en ratas macho cuando fueron tratadas durante 70 días antes del apareamiento y en ratas hembra cuando fueron tratadas durante 14 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación y lactancia con dosis orales de Tartrato de Brimonidina. Aunque los niveles sanguíneos de

fármaco no fueron determinados en este estudio, pueden ser inferidos desde la exposición sistémica obtenida de un estudio de determinación de rango de toxicidad oral en el desarrollo embrio fetal en ratas.

En este estudio la dosis más elevada de Tartrato de Brimonidina (0,66 mg base/kg/día) alcanzó un AUC con valores diarios de exposición 130 veces los vistos en humanos tratados con una gota de solución de tartrato de Brimonidina 0,2%/ Timolol 0,5% (**COMBIGAN**®) en ambos ojos dos veces al día.

- Timolol.

Estudios de reproducción y fertilidad de Timolol en ratas demostraron que no hay efectos adversos en la fertilidad de hembras o machos a dosis de hasta 5.100 veces la dosis diaria de la combinación Bimatoprost 0,03%/ Timolol 0,5% en humanos.

e) Estudios de Desarrollo Embrio Fetal.

- Bimatoprost.

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratones CD-1 a los que se les dio 0,3 y 0,6 mg/kg/día Bimatoprost vía oral, la toxicidad materna fue evidente en un porcentaje pequeño de abortos gestacionales tardíos (días 16-17) y parto prematuro. No se produjo toxicidad materna con Bimatoprost 0,1 mg/kg/día ($C_{\text{máx}}$ fue 28 veces mayor que el de los humanos a los que se les dio un régimen clínico combinado de Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,5%). La dosis sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,6 mg/kg/día de Bimatoprost, que produjo una AUC_{de} 490 veces mayor que el de los humanos con el régimen clínico.

- Brimonidina.

Tartrato de Brimonidina no fue teratogénico cuando se administró vía oral durante los días 6 y 15 de gestación en ratas y entre los días 6 y 18 de gestación en conejos. En estos estudios, las dosis más elevadas de Tartrato de Brimonidina en ratas (1,65 mg/kg/día) y conejos (3,33 mg/kg/día) alcanzaron un AUC de valores de exposición diarios de 580 y 37 veces mayor, respectivamente, que los valores similares estimados en humanos tratados con 1 gota de **COMBIGAN**® en ambos ojos 2 veces al día. Después de la dosificación oral de ¹⁴C-brimonidina en ratas preñadas, Brimonidina cruzó la placenta y entró a la circulación fetal en forma limitada, produciendo concentraciones de ¹⁴C-brimonidina en la sangre fetal que correspondían al 10-27% de la sangre materna. Brimonidina fue predominante en la placenta, útero e hígado fetal, pero no en el hígado materno.

- Timolol.

Los estudios de teratogenicidad con Timolol en ratones, ratas y conejos con dosis **vía** oral de hasta 50 mg/kg/día (8.600 veces la dosis diaria de Bimatoprost 0,03%/ Timolol 0,5% en humanos) no mostró evidencia de malformaciones fetales. Aunque se observó osificación fetal tardía con esta dosis en ratas, no hubo efectos adversos en el desarrollo postnatal de las crías. 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 las madres en los ratones y llevó a un mayor número de reabsorciones fetales. También se observaron reabsorciones fetales en conejos con dosis 8.300 veces la exposición sistémica después de una dosis oftálmica recomendada diariamente en humanos, en este caso sin una toxicidad maternal evidente.

f) Estudios Prenatal y Posnatal.**- Bimatoprost.**

Es un estudio de desarrollo prenatal y postnatal, el tratamiento de ratas F₀ con $\geq 0,3$ mg/kg/día de Bimatoprost afectó la duración de la gestación y el desarrollo prenatal que se manifestó con un período reducido de gestación, reabsorción tardía y muerte fetal, mortalidad postnatal y un peso reducido de las crías. Adicionalmente, con 0,6 mg/kg/día de Bimatoprost, se observó reducción en la cantidad de crías, en la tasa de gestación y en la cantidad de crías amamantadas. No se observaron efectos en el desarrollo postnatal y en el rendimiento de apareamiento de las crías F₁ con 0,1 mg/kg/día de Bimatoprost, que produjo 94 veces la exposición humana (AUC_{de}). La función neuroconductual, las cesáreas y las crías en las ratas F₁ no se vieron afectadas por dosis tan elevadas como 0,3 mg/kg/día de Bimatoprost.

- Brimonidina.

La capacidad reproductiva (supervivencia, desarrollo y comportamiento) de la generación de ratas F₁ y F₂ no se vieron afectadas cuando se administró vía oral Tartrato de Brimonidina a las ratas generación F₀ desde el día 16 de gestación hasta el día 20 de lactancia. Aunque los niveles sanguíneos del fármaco no fueron determinados en este estudio, la dosis elevada de Tartrato de Brimonidina (0,66 base mg/kg/día) fue estimada para alcanzar un valor de AUC de exposición diaria que fue 130 veces mayor que los valores similares estimados en humanos tratados con 1 gota de **COMBIGAN®** en ambos ojos, 2 veces por día.

g) Estudios de Farmacodinamia en Animales *in vivo*.**- TRIPLNEX®**

No se han realizado estudios de farmacodinamia en animales con **TRIPLNEX®**.

- Bimatoprost.

Los efectos de Bimatoprost en la presión intraocular y diámetro de la pupila en monos Cynomolgus y perros Beagle han sido publicados. Bimatoprost a concentraciones de 0,001%, 0,01% y 0,1%, administrado tópicamente dos veces al día durante 5 días, produjo una reducción significativa en la presión intraocular de 3 a 4 mmHg en monos ocularmente normotensos y de 3 a > 5 mmHg en perros ocularmente normotensos. El efecto miótico de Bimatoprost parecen ser especie específicos, debido a la disminución del diámetro de pupila observado en perros Beagle, pero no en monos Cynomolgus. Estudios adicionales con una dosis día durante un día en monos Cynomolgus con hipertensión ocular inducida con láser y una dosis diaria durante 5 días en perros Beagle confirmaron que Bimatoprost es un potente agente hipotensor ocular. No hubo evidencia aparente de taquifilaxis en los estudios con monos y perros. En perros Beagle, la hiperemia en la superficie ocular en respuesta a Bimatoprost estuvo dentro del rango normal de dosis de 0,001% y 0,01%; de leve a moderada para la dosis 0,1%. Más recientemente la respuesta hipotensora ocular a Bimatoprost ha mostrado ser inhibida por el antagonista de prostamida AGN 2113336, mientras que la respuesta a Latanoprost no es afectada. Esto demuestra que los efectos de Bimatoprost en la presión intraocular son mediados por el receptor de prostamida.

Los efectos de Bimatoprost 0,01 mg/kg, 0,1mg/kg y 1 mg/kg, suministrado como dosis de bolos intravenosos, sobre la presión sanguínea y frecuencia cardíaca fueron determinadas en ratas Sprague-Dawley anestesiadas. Bimatoprost produjo incrementos pequeños (10%, 12%) y transitorios en la presión sanguínea en dosis de 0,1 mg/kg y 1 mg/kg, respectivamente y una pequeña (8%) reducción transitoria en la frecuencia cardíaca a dosis elevadas de 1 mg/kg. La menor dosis de 0,01 mg/kg no tuvo efecto en la presión sanguínea o frecuencia cardíaca. Además, la inyección intraperitoneal de Bimatoprost a 0,1; 1 y 10 mg/kg, no alteró la actividad locomotora espontánea en ratones Swiss Webster. A monos Cynomolgus se les inyectó vía intravenosa 0,01; 0,1 y 1.0 mg/kg/día de Bimatoprost diariamente durante 17 semanas. No se observaron efectos relacionados al fármaco en el electrocardiograma o presión sanguínea. Los resultados tóxico cinéticos después de una dosificación de 17 semanas mostraron una $C_{m\acute{a}x}$ de Bimatoprost en sangre de 20,2, 150 o 854 ng/mL para 0,01; 0,1 o 1.0 mg/kg/día, respectivamente.

7. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS.

7.1 Farmacocinética Animal.

En la actualidad, no existen datos que comprueben la farmacocinética de Bimatoprost, Brimonidina y Timolol en triple combinación. No obstante, se realizaron estudios no clínicos de la farmacocinética ocular en conejos albinos utilizando las combinaciones Bimatoprost/Timolol y Brimonidina/Timolol. Estos estudios sugirieron que los productos combinados proporcionaron una exposición ocular comparable de Bimatoprost, Brimonidina y Timolol, al igual que de los productos por sí solos. Las características farmacocinéticas sistémicas y oculares de los componentes individuales se describen en las siguientes secciones.

a) Absorción Ocular y Distribución en Tejido Ocular.

- Bimatoprost.

Bimatoprost fue rápidamente absorbido en el ojo de conejos y monos, y alcanzó concentraciones farmacológicamente activas en el cuerpo ciliar de monos después de administraciones oculares múltiples. Estos resultados se correlacionan bien con la duración del efecto de disminución de la PIO observada en monos después de la dosificación ocular.

Bimatoprost se distribuye a todas las partes del ojo en conejos y monos, y alcanza concentraciones relativamente elevadas en la córnea, conjuntiva, iris y cuerpo ciliar. La concentración de Bimatoprost fue algo menor en los tejidos oculares (salvo en el humor acuoso y el iris) después de una administración única en comparación con administraciones múltiples de ^3H -Bimatoprost 0,1% en monos, lo que indica que puede ocurrir una acumulación del fármaco en los tejidos oculares luego de dosis repetidas.

Bimatoprost penetró bien la córnea y esclerótica del ojo humano en los ensayos *in vitro*, la penetración escleral fue casi 5 veces mayor que en la córnea. La penetración escleral más eficiente junto a una mayor superficie sugiere que la penetración en la esclerótica podría jugar un rol importante en la absorción ocular y en la distribución de Bimatoprost al sitio de acción.

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

- Brimonidina.

Brimonidina fue rápidamente absorbida después de una instilación única o múltiple de soluciones oftálmicas en conejos o monos. Las concentraciones máximas en los tejidos fueron alcanzadas, por lo general, dentro de 1 hora después de la dosificación. Después de la dosificación oftálmica única y múltiple, ¹⁴C-brimonidina fue absorbida y distribuida a todas las partes de los ojos de conejos y monos. Se alcanzaron concentraciones relativamente elevadas en la córnea, conjuntiva, iris/cuerpo ciliar (el supuesto lugar de acción) y humor acuoso. La penetración en la córnea fue la vía principal de absorción ocular.

Después de múltiples dosis oftálmicas de Tartrato de Brimonidina 0,2% en conejos albinos, aproximadamente 1,3% de Brimonidina se encontraba intraocularmente biodisponible.

Después de una dosis única ocular de solución de Tartrato de ¹⁴C-brimonidina 0,5%, la C_{máx} en el humor acuoso en conejos albinos, conejos pigmentados y monos Cynomolgus fue de 2,16; 1,52 y 0,40 µg/mL, respectivamente. La C_{máx} correspondiente al iris-cuerpo ciliar fue de 4,55; 16,9 y 63,0 µg/g. Estas concentraciones se alcanzaron, por lo general, dentro de 1 hora después de la dosificación. La Brimonidina se une extensiva y reversiblemente a la melanina ocular en el iris-cuerpo ciliar de conejos pigmentados y en monos Cynomolgus sin ningún efecto adverso, lo que resultó en una vida media de eliminación terminal prolongada de 196 horas.

- Timolol.

Timolol fue rápidamente absorbido en los ojos de conejos después de la administración ocular, distribuyéndose a todas partes del ojo y alcanzando concentraciones relativamente elevadas en la córnea, conjuntiva, iris y cuerpo ciliar y en el humor acuoso. La concentración de Timolol en el humor vítreo fue baja después de la administración ocular. No fue metabolizado de manera considerable por los tejidos oculares en conejos albinos, conejos pigmentados o de los monos Cynomolgus.

b) Metabolismo y Eliminación Ocular.

- Bimatoprost

Bimatoprost fue metabolizado extensivamente en el tejido ocular de conejos, pero no en el de monos. Bimatoprost fue la principal especie relacionada con el fármaco en los tejidos oculares de monos. Fueron detectados de 2 a 6 metabolitos en distintos tejidos oculares en conejos, siendo el ácido-C1 el principal metabolito. Se encontró que Bimatoprost es metabolizado mínimamente por el iris-cuerpo ciliar humano *in vitro*.

Las concentraciones Bimatoprost intacto en el tejido ocular disminuyeron rápidamente en conejo después de la administración oftálmica, con una vida media de eliminación aparente que varió entre 0,74 y 2,3 horas.

- Brimonidina.

Brimonidina no fue metabolizada en gran medida en los ojos de conejos, monos Cynomolgus o humanos.

Después de la instilación de **ALPHAGAN®** 0,2%, la concentración de Brimonidina en humor acuoso de conejos disminuyó bifásicamente con una vida media inicial de aproximadamente 1 hora, seguida de una fase de eliminación terminal más lenta de 6 a 24 horas después de la dosis. Después de la instilación de Tartrato de Brimonidina 0,2%, la vida media de eliminación terminal en el humor acuoso de conejos pigmentados y monos fue de 9 y 14 horas, respectivamente.

- Timolol.

Timolol no es metabolizado por el tejido ocular en conejos albinos después de la administración oftálmica de una solución oftálmica de Timolol 0,5%.

c) Absorción Sistémica.

- Bimatoprost.

Bimatoprost fue absorbido en la circulación sistémica después de la instilación ocular de la solución oftálmica (0,03% a 0,1%, sin preservante o formulaciones BAK 50 ppm) en conejos, monos y humanos. En conejos y monos, ³H-Bimatoprost, la C_{máx} plasmática de radioactividad total varió entre 1,3 y 6,3 ng-eq/mL, que era de uno a tres órdenes de magnitud menor que las concentraciones en los tejidos oculares en estas especies. El medicamento de origen no se detectó en el plasma de conejos después de la administración ocular de la solución de Bimatoprost/sin preservante 0,1%. En monos, la C_{máx} plasmática promedio de Bimatoprost fue de 3,23 ng-eq/mL después de dosis oculares dos veces al día de ³H-bimatoprost 0,1% (sin preservante) durante 10 días. Después de la administración vía oral, la biodisponibilidad sistémica de Bimatoprost en animales fue de 40% en ratones, 29% en ratas y 3% en monos, luego de una dosis de 4mg/kg. La baja biodisponibilidad oral en monos es atribuida a un extensivo metabolismo de primer paso.

- Brimonidina.

Brimonidina fue absorbida en la circulación sistémica y eliminada rápidamente después de la administración ocular durante 2 semanas en conejos y monos. La concentración plasmática máxima de Brimonidina ocurrió dentro de 1 a 4 horas. La C_{máx} plasmática promedio fue de 1,17 ng/mL en conejos dosificados con una solución 0,2% y 3,25 ng/mL en monos dosificados con una solución 0,5%.

- Timolol.

La exposición sistémica a Timolol después de la administración ocular en conejos y humanos fue baja en comparación a la exposición ocular. No hubo acumulación sistémica de Timolol después de la administración vía oral repetida en humanos. Timolol no se unió de forma significativa a las proteínas plasmáticas humanas.

d) Distribución Sistémica.

- Bimatoprost.

Bimatoprost fue distribuido a la circulación sistémica después de la instilación ocular de la solución oftálmica de Bimatoprost en conejos y monos. En estudios de distribución ocular en conejos y monos usando ³H-AGN 192024, mostraron una radioactividad total en el plasma que era de 1 a 3 órdenes de magnitud menores que las concentraciones de tejido ocular en estas especies. Después de la administración vía intravenosa a ratones, ratas, monos y humanos, Bimatoprost fue distribuido rápidamente por todo el

cuerpo. Después de una dosis única intravenosa de 1 mg/kg de ^3H -Bimatoprost en ratas, la exposición más elevada se observó en el tracto gastrointestinal, hígado, riñón y vejiga urinaria. La relación de concentración cerebro-plasma de radioactividad total fue baja, lo que indicó una penetración limitada del material relacionado al fármaco a través de la barrera hematoencefálica. La relación de concentración tejido-plasma para glándulas suprarrenales, corazón, pulmón, páncreas, bazo y tiroides también fueron menor a uno. La relación sangre-plasma de la radioactividad fue 0,75, indicando que no existe una unión considerable a los glóbulos rojos. Bimatoprost se unió aproximadamente un 88% a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro*, sin una unión considerable a glóbulos rojos.

- Brimonidina.

Después de una dosis intravenosa, la concentración plasmática de Brimonidina disminuyó en el tiempo con una tendencia bifásica con una vida media de eliminación promedio de 20 minutos en ratones, 1 hora en ratas y perros, 2,5 horas en monos. El volumen de distribución aparente, después de la dosificación intravenosa, fue de 4-8 L/kg en ratones, ratas, perros y monos. Brimonidina no se unió considerablemente a los glóbulos rojos. La unión a proteínas plasmáticas promedio de Brimonidina varió entre 20-36% en ratones, ratas, conejos y monos después de la administración tópica o sistémica. Se realizaron estudios de distribución en tejidos de ratas macho y hembra después de una dosis única vía oral de 1,48 mg/kg de ^{14}C -Brimonidina. La concentración máxima de radioactividad ocurrió en casi todos los tejidos del cuerpo 0,5 horas después de la dosificación, o antes. La concentración de radioactividad fue mayor en el tracto gastrointestinal. La concentración de radioactividad fue relativamente elevada en los tejidos con mayor flujo sanguíneo, como hígado, riñón, corazón, pulmones, glándulas suprarrenales y sangre, fueron bajas en el cerebro y médula espinal. En la mayoría de los tejidos no hubo una acumulación considerable, ya que las concentraciones de radioactividad disminuyeron a niveles muy bajos 48 horas después de la dosificación.

- Timolol.

La exposición sistémica a Timolol después de la dosificación ocular en conejos fue baja comparada a la exposición ocular.

e) Metabolismo y Eliminación Sistémica

- Bimatoprost.

Los perfiles de los metabolitos urinarios y fecales de Bimatoprost después de la administración IV fueron similares en ratas, monos y humanos, respaldando la selección de estas especies de animales para los estudios toxicológicos. La enzima citocromo P450 más importante involucrada en el metabolismo de Bimatoprost en humanos es la CYP3A4. Debido a que múltiples enzimas y vías se encuentran involucradas en la biotransformación de Bimatoprost, no se han informado diferencias polimórficas en el metabolismo del fármaco en humanos. Bimatoprost no inhibe ni induce significativamente ninguna actividad enzimática microsomal hepática. Por lo tanto, ninguna interacción importante entre medicamentos se anticipa en humanos.

Después de la administración intravenosa, la vida media terminal de Bimatoprost fue de 0,54 horas en ratones; 0,26 horas en ratas; 8,4 horas en monos y 0,77 horas en humanos. La vida media más prolongada en monos se debe a la fase de eliminación tardía observada 8 horas después de la dosis, lo que podría no haber sido evidente en

las otras especies. De esta forma, la eliminación de Bimatoprost pudo haber sido más comparable entre las especies de lo que la vida media podría sugerir. El aclaramiento sanguíneo promedio 12 L/hr/kg en ratones; 9,5 L/hr/kg en ratas; 2,4 L/hr/kg en monos y 1,5 L/hr/kg en humanos. En ratas, la principal vía de excreción para Bimatoprost y sus metabolitos fue a través de las heces, mientras que, en monos, fue más predominante la excreción urinaria.

- Brimonidina.

Brimonidina fue metabolizada extensivamente en ratones, ratas, perros y monos. Mientras que, en humanos, las principales vías metabólicas de Brimonidina son oxidación del carbono alfa del grupo funcional quinoxalina y de la ruptura oxidativa del anillo de imidazolina. Aproximadamente entre un 60-70% de la dosis sistémica se excretó por la orina. La excreción fecal correspondió al 15-30% de la dosis.

- Timolol.

Timolol fue extensivamente metabolizado en ratas y perros, con sólo un 2% de la dosis excretada inalterada. Es metabolizado de manera considerable por el hígado humano, principalmente a través de 2 vías que involucran la apertura del anillo por oxidación del grupo funcional de morfolina. En conjunto, los 2 metabolitos representaron alrededor del 40% de la radioactividad urinaria de una dosis vía oral de ¹⁴C-timolol. Se informó que la vida media de Timolol en el plasma humano fue de 2 a 5 horas.

7.2 Farmacocinética Clínica.

No hay información farmacocinética sobre **TRIPLENEX®**; sin embargo, la farmacocinética de las combinaciones de Bimatoprost/Timolol y Brimonidina/Timolol han sido evaluadas en sujetos sanos y en pacientes. Los valores promedio de los parámetros PK y sus variables asociadas fueron muy similares entre Bimatoprost monoterapia y el tratamiento de combinación-fija, indicando una falta de interacciones fármaco-fármaco para Bimatoprost. El valor promedio de C_{máx} de Timolol fue menor (por 29%) para el tratamiento combinado de Bimatoprost/Timolol ($p < 0,05$) comparado con la monoterapia de Timolol. Una reducción similar del valor de C_{máx} de Timolol fue observada con el tratamiento de combinación con Brimonidina/Timolol comparado con la monoterapia de Timolol a pesar de que no fue estadísticamente significativa. No hubo diferencias significativas en el AUC_{0-24 hr} o en la vida media de Timolol entre la combinación y monoterapia.

De forma similar no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los valores del AUC de la combinación Brimonidina/Timolol y los respectivos tratamientos de monoterapia (Brimonidina o Timolol) en voluntarios sanos. El monitoreo terapéutico del fármaco fue conducido en dos ensayos fase 3 en un subconjunto de pacientes. Las concentraciones plasmáticas de Brimonidina y Timolol en el grupo de la combinación Brimonidina/Timolol dos veces al día fueron 30-40% menores que la de sus valores respectivos en monoterapia. En el caso de Brimonidina, la diferencia parece ser debida a la dosis dos veces al día para Brimonidina/Timol y 3 veces al día para la dosis de la monoterapia. Las concentraciones plasmáticas más bajas observadas de Timolol con la combinación Brimonidina/Timolol, en comparación con Timolol 0,5%, resultaron en una menor absorción sistémica de Timolol aparentemente debido a una concentración más

baja de benzalconio en la combinación de Brimonidina/Timolol, en lugar de una interacción fármaco-fármaco (Brimonidina-Timolol).

La farmacocinética en humanos de los ingredientes activos individuales de la triple combinación son descritos a continuación:

a) Absorción.

- Bimatoprost.

Bimatoprost penetra bien la córnea humana y esclera *in vitro*. El coeficiente de permeabilidad corneal promedio fue de $3,24 \times 10^{-6}$ cm/seg. Bimatoprost penetró el tejido escleral humano mejor que el tejido corneal con un coeficiente de permeabilidad escleral promedio de $14,5 \times 10^{-6}$ cm/seg. Después de una administración ocular, la exposición sistémica de Bimatoprost es muy baja sin acumulación en el tiempo. Después de una administración ocular diaria de 1 gota de Bimatoprost 0,03% en ambos ojos de sujetos sanos durante 2 semanas, las concentraciones sanguíneas fueron máximas dentro de los 10 minutos después de la dosificación y declinaron por debajo del límite inferior de detección (0,025 ng/mL) dentro de 1,5 horas después de la dosis. Los valores medios de $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-24\text{hrs}}$ fueron similares en los días 7 y 14 en aproximadamente 0,08 ng/mL y 0,09 ng*hr/mL, respectivamente, indicando que el estado estacionario de la concentración del fármaco fue alcanzado durante la primera semana de la dosificación ocular.

La concentración sanguínea de Bimatoprost en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular en 2 estudios fase 2 de seguridad y eficacia fueron medidos (N=88 en un tratamiento de una vez al día y N=89 en un tratamiento dos veces al día). Las muestras fueron recolectadas, aproximadamente 5 minutos después de la dosis de la tarde en el día 0 y a los 3, 6 y 12 meses. Las concentraciones sanguíneas de Bimatoprost fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales y sanos, no hubo acumulación sistémica significativa del fármaco en el tiempo. El metabolito ácido C-1 (AGN 191522) fue comúnmente no determinado en muestras sanguíneas de estos estudios.

- Brimonidina.

La absorción sistémica después de la administración ocular de una solución de Brimonidina 0,2% de 2 veces al día durante 10 días resultó en concentraciones plasmáticas bajas con una $C_{\text{máx}}$ promedio en el estado estacionario de 0,06 ng/mL. El área bajo la curva de tiempo concentración plasmática durante 12 horas en el estado estacionario ($AUC_{0-12\text{h}}$) fue 0,31 ng*hr/mL, comparado con 0,23 ng*hr/mL después de la primera dosis, indicando una acumulación sistémica mínima. La vida media promedio aparente fue aproximadamente 3 horas después de la dosis tópica. La absorción sistémica y la eliminación de Brimonidina en sujetos de edad avanzada fue comparable a la de los adultos jóvenes.

- Timolol.

Después de la administración vía ocular de una solución oftálmica 0,5% en humanos sometidos a cirugía de catarata, la concentración máxima de Timolol fue de 898 ng/mL en humor acuoso 1 hora post-dosis. Parte de la dosis es absorbida sistémicamente.

La exposición sistémica de Timolol después de la dosis oral en humanos ha sido bien caracterizada. Timolol administrado vía oral es rápidamente y casi completamente absorbido (~90% disponibilidad). Concentraciones plasmáticas detectables de Timolol

ocurrieron dentro de la primera media hora de la dosificación y la concentración plasmática máxima ocurrió en 1 a 2 horas post-dosis.

b) Distribución.

- Bimatoprost.

Bimatoprost es moderadamente distribuido en los tejidos corporales y el volumen sistémico de distribución en humanos en el estado estacionario fue de 0,67 l/kg. En sangre humana, Bimatoprost reside principalmente en el plasma. Bimatoprost se unió aproximadamente en un 88% a proteínas plasmáticas en concentraciones que oscilaron de 1 a 250 ng/mL, que fueron independientes de la concentración. (Nota: la concentración de fármaco libre fue usada para calcular el margen de seguridad de Bimatoprost a través de las especies). Hasta un 20% de Bimatoprost se unió reversiblemente a la melanina sintética en concentraciones que variaron de 0,2 a 100 µg/mL el cual fue también independiente a la concentración.

- Brimonidina.

Después de una administración vía oral en animales y humanos, Brimonidina y sus metabolitos fueron rápidamente eliminados de la circulación sistémica vía excreción urinaria. Una pequeña cantidad de la dosis fue excretada como fármaco original en la orina. Aproximadamente el 87% de una dosis radioactiva administrada oralmente fue eliminada en humanos en 120 horas, con 74% encontrado en la orina.

Después de la dosis tópica en humanos, la Brimonidina se unió aproximadamente a un 29% de las proteínas del plasma. La proporción de sangre-plasma del total de radioactividad fue aproximadamente 1 después de una dosis oral de ¹⁴C-brimonidina.

- Timolol.

El Timolol no se une extensamente al plasma (~60%).

c) Metabolismo.

- Bimatoprost.

Bimatoprost no es extensamente metabolizado en el ojo humano y es la especie mayormente circulante en la sangre una vez que alcanza la circulación sistémica después de una dosis ocular. Bimatoprost después sufre glucuronidación, hidroxilación, N-deetilación y desamidación para formar una diversa variedad de metabolitos. Los conjugados glucuronidos de Bimatoprost son los metabolitos más abundantes excretados en orina y en heces. Hay evidencia de que la hidrólisis de Bimatoprost a ácido libre no es un prerequisite para su actividad hipotensora.

- Brimonidina.

Brimonidina fue extensamente metabolizada en humanos sistémicamente. La mayor ruta metabólica de la Brimonidina son la oxidación del carbono alfa de la fracción de quinoxalina a quinoxalina-2, derivado 3-diona y la división oxidativa del anillo de imidazolina a arilguanidina. Las enzimas responsables por el metabolismo de Brimonidina más probables son el citocromo P450 y aldehído oxidasa del hígado. Los metabolitos quinoxalol son después metabolizados por glucuronidación.

- **Timolol.**

Timolol es parcialmente metabolizado por el hígado, este y sus metabolitos son excretados por el riñón. Después de una dosis oral, Timolol es sujeto a un metabolismo moderado de primer paso (~50%).

d) Eliminación

- **Bimatoprost.**

Después de una dosis intravenosa de Bimatoprost radiomarcado (3,12µg/kg) a 6 sujetos sanos, la concentración sanguínea máxima promedio de radioactividad total fue de 14,5 ng-eq/mL. La radioactividad total fue eliminada del cuerpo con una vida media corta de 1,74 horas. La concentración sanguínea de Bimatoprost intacto fue 12,2 ng/mL como máximo y declinó rápidamente con una vida media de eliminación de 0,771 horas (aproximadamente 45 minutos). Las concentraciones sanguíneas de AGN 191522, metabolito ácido C-1, fueron mucho menores que aquellas en donde la concentración máxima de Bimatoprost fue 0,12 mg/mL. El aclaramiento sanguíneo total (Cl_b) de Bimatoprost inalterado fue de 1,50 L/hr/kg.

Sesenta y siete por ciento de la dosis administrada de Bimatoprost fue excretado en la orina con solo una pequeña fracción excretada como fármaco inalterado. Veinticinco por ciento de la dosis fue recuperado en heces de las cuales el 15-40% fue eliminado como fármaco inalterado.

- **Brimonidina**

Brimonidina y sus metabolitos fueron rápidamente eliminados de la circulación sistémica vía excreción urinaria. Una pequeña cantidad de la dosis fue excretada como fármaco original en la orina. Aproximadamente 87% de una dosis radioactiva administrada oralmente fue eliminada en humanos dentro de 120 horas, con 74% encontrada en orina.

- **Timolol.**

La vida media de eliminación aparente de timolol en plasma es de 4 horas. La vida media es esencialmente inalterada en pacientes con insuficiencia renal moderada. Sólo una pequeña cantidad de fármaco inalterado aparece en la orina, con sus metabolitos después de la dosis oral.

8. DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.

TRIPLÉNEX® es administrado tópicamente en el ojo.

La dosis recomendada para TRIPLÉNEX® es una gota en el ojo(s) afectado(s) dos veces al día. Si una dosis es olvidada, debe continuar con la siguiente dosis como se planeó.

Como cualquier gota oftálmica, para reducir la posible absorción sistémica se recomienda comprimir el conducto lagrimal con un dedo en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) por al menos 1 minuto. Esto debe ser realizado inmediatamente después de la instilación de cada gota.

Si se usa más de un medicamento oftálmico, los medicamentos deben ser instilados con al menos 5 minutos de separación para evitar el lavado de la primera gota por la segunda gota administrada.

9. INTERACCIONES.

No se han realizado estudios de interacción con **TRIPLENEX®**. Los compuestos (Bimatoprost, Brimonidina y Timolol) han sido investigados extensamente como monoterapia y en combinaciones duales-fijas (Bimatoprost 0,03%/Timolol 0,05% y Brimonidina 0,02%/Timolol 0,5%) en pacientes. Los 3 componentes son rápidamente absorbidos sistémicamente y eliminados rápidamente después de una dosis tópica, dando como resultado una baja exposición sistémica. Debido a las bajas exposiciones con vidas medias cortas, las interacciones fármaco-fármaco debido a alteraciones metabólicas se espera que sean bajas.

9.1 Relacionadas a Bimatoprost.

No se esperan interacciones sistémicas relacionados con Bimatoprost en humanos, debido a que las concentraciones sistémicas de Bimatoprost son menores a 0,2 ng/mL después de una dosis ocular con gotas oftálmicas de Bimatoprost 0,03%. Bimatoprost es biotransformado por cualquiera de las múltiples enzimas y rutas. No se han observado efectos en las enzimas hepáticas que metabolizan el fármaco en estudios preclínicos en ratas y monos.

En estudios clínicos, la solución oftálmica de Bimatoprost 0,03% fue usada concomitantemente con un número diferente de agentes beta-bloqueadores oftálmicos sin evidencia de interacciones.

9.2 Relacionadas a Brimonidina.

No se esperan interacciones en humanos, debido a que las concentraciones sistémicas de Brimonidina son inferiores a 0,04 ng/mL después de una administración ocular con gotas oftálmicas de Brimonidina 0,2% 2 veces por día.

- **Depresores del SNC:** a pesar de que no se han realizado estudios de interacción específica de fármaco con **TRIPLENEX®**, la posibilidad de un efecto aditivo o potencializado con los depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos) debe ser considerado.
- **Antidepresivos Tricíclicos:** se ha reportado que los antidepresivos tricíclicos mitigan el efecto hipotensor de la clonidina sistémica. No se sabe si el uso continuo de estos agentes con **TRIPLENEX®** en humanos puede resultar en interferencia con el efecto reductor de la PIO. No hay información disponible del nivel de catecolaminas circulantes después de la administración de **TRIPLENEX®**. Se debe advertir a los pacientes que deben tener cuidado cuando tomen antidepresivos tricíclicos los cuales pueden afectar el metabolismo y absorber las aminos circulantes. La administración continua de inhibidores de la MAO está contraindicada. Los pacientes que han recibido terapia inhibidora de la MAO deben esperar 14 días después de la discontinuación antes de comenzar con la terapia de **TRIPLENEX®**.

9.3 Relacionadas a Timolol.

No se esperan interacciones sistémicas relacionadas a Timolol en humanos, debido a que las concentraciones sistémicas de Timolol son inferiores a 2 ng/mL después de una administración ocular de gotas oftálmicas de Timolol 0,5%. Timolol fue extensamente metabolizado en ratas, perros y humanos con una rápida eliminación sistémica.

- **Agentes Beta-Bloqueadores Adrenérgicos:** los pacientes que están recibiendo agentes beta-bloqueadores adrenérgicos oftálmicos o sistémicos (ej. Oral o intravenoso) y TRIPLENEX® deben ser observados por posibles efectos aditivos de beta-bloqueo, sistémico y sobre la presión intraocular.
- **Glucósidos Cardíacos/Antihipertensivos:** hay un efecto aditivo potencial resultando en hipotensión y/o en bradicardia marcada cuando las gotas oftálmicas TRIPLENEX® son administradas concomitantemente con bloqueadores del canal de calcio vía oral, anti arrítmicos (incluyendo amiodarona) glucósidos digitales, parasimpaticomiméticos, guanetidina y otros anti hipertensivos.
- **Agentes Midriáticos:** a pesar de que Timolol tiene poco o nulo efecto en el tamaño de la pupila, la midriasis ha sido reportada ocasionalmente cuando Timolol ha sido usado con agentes midriáticos como adrenalina.
- **Inhibidores CYP2D6:** ha sido reportado un beta bloqueo sistémico potenciado (ej. Frecuencia cardíaca disminuida, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. Quinidina, inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs)) y Timolol.

10. REACCIONES ADVERSAS.

10.1 Experiencia Clínica.

- **Estudio Clínico - TRIPLENEX® Estudio 192024-049, 192024-062 y 192024-063.**

La tabla 1 representa un resumen de las reacciones adversas agrupadas de los estudios 192024-049, 192024-062 y 192024-063.

Tabla 1. Resumen de las Reacciones Adversas Agrupadas de los Estudios 92024-049, 192024-062 y 192024-063 en >2% de los Pacientes del Grupo de Tratamiento con **TRIPLENEX®.**

Clasificación Por Sistema De Órganos	TRIPLENEX® (Bimatoprost 0,01%, Brimonidina Tartrato 0,15%/Timolol 0,5%) N=304 n (%)
Desórdenes Oculares	
Hipereremia Conjuntival	88 (28,9)
Irritación Ocular	24 (7,9)
Prurito Ocular	20 (6,6)
Ojo Seco	19 (6,3)
Keratitis Puntiforme	16 (5,3)
Folículos Conjuntivales	12 (3,9)
Blefaritis	12 (3,9)
Conjuntivitis	10 (3,3)
Meibomianitis	9 (3,0)
Eritema de Párpado	9 (3,0)
Conjuntivitis Alérgica	7 (2,3)
Lacrimación Aumentada	7 (2,3)
Desórdenes del Sistema Nervioso	
Somnolencia	9 (3,0)
Dolor de Cabeza	7 (2,3)
Desórdenes del Tejido Cutáneo y Subcutáneo	
Hiperpigmentación de la Piel	8 (2,6)

Fuente: Protocolo 192024-049, 192024-063; Tabla 1 Número (%) de participantes con Eventos Adversos por Clasificación de Sistema de órganos y término preferente de población de seguridad; evaluación combinada de TRIPLENEX y ADR 192024-062 – Justificación por exclusión.

- Estudio Clínico- TRIPLENEX® Estudio 192024-049.

En el estudio clínico pivotal 192024-049 con **TRIPLENEX®**, la mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza ocular, transitorias y de severidad que no requería discontinuar el tratamiento. La información del estudio de 3 meses se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de las Reacciones Adversas en el Estudio 192024-049 en $\geq 1\%$ de los Pacientes del Grupo de Tratamiento **TRIPLNEX®** (Información de 3 Meses).

Clasificación Por Sistema De Órganos	TRIPLNEX® (Bimatoprost 0,01%, Brimonidina Tartrato 0,15%/Timolol 0,5%) N=121
Desórdenes Oculares	
Hiperemia Conjuntival	20 (16,5%)
Sequedad Ocular	6 (5,0%)
Conjuntivitis	5 (4,1%)
Folículos Conjuntivales	4 (3,3%)
Incremento de Lagrimeo	4 (3,3%)
Dolor Ocular	4 (3,3%)
Crecimiento de Pestañas	3 (2,5%)
Papilas Conjuntivales	2 (1,7%)
Conjuntivitis Alérgica	2 (1,7%)
Irritación Ocular	2 (1,7%)
Prurito Ocular	2 (1,7%)
Meibomianitis	2 (1,7%)
Desórdenes del Tejido Cutáneo y Subcutáneo	
Hiperpigmentación de la Piel	3 (2,5%)
Desórdenes del Sistema Nervioso	
Dolor de Cabeza	4 (3,3%)

Fuente: CSR 192024-049, Tabla 14.3.1-1.2.1

La tabla 3 presenta las reacciones adversas con una tasa de incidencia $<1\%$ en la información de 3 meses del estudio 192024-049.

Tabla 3 Resumen de las Reacciones Adversas del Estudio 192024-049 en <1% de los Pacientes en el Grupo de Tratamiento de **TRIPLENEX** (Información de 3 Meses)

Clasificación Por Sistema De Órganos	TRIPLENEX® (Bimatoprost 0,01%, Brimonidina Tartrato 0,15%/Timolol 0,5%) N=121
Desórdenes Oculares	
Irritación Palpebral	1 (0,8%)
Prurito Palpebral	1 (0,8%)
Visión Borrosa	1 (0,8%)

Fuente: CSR 192024-049; Tabla 14.3.1-1.2.1

- Estudio Clínico- TRIPLENEX® Estudio 192024-063.

En el estudio clínico pivotal 192024-063 con **TRIPLENEX®**, la mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza ocular y con una severidad que no requería discontinuar del tratamiento. La información del estudio de 3 meses se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4 Resumen de las Reacciones Adversas del Estudio 192024-063 en >2% de los Pacientes en Cualquier Grupo de Tratamiento (Información de 3 Meses).

Clasificación por Sistema de Órganos	TRIPLENEX® (Bimatoprost 0,01%/ Brimonidina Tartrato 0,15%/ Timolol 0,5%) N=93	COMBIGAN® (Brimonidina 0,2%/ Timolol 0,5%) N=98
Desórdenes Oculares		
Hiperemia Conjuntival	22 (23,7%)	4 (4,1%)
Irritación Ocular	13 (14,0%)	4 (4,1%)
Sequedad Ocular	10 (10,8%)	2 (2,0%)
Prurito Ocular	6 (6,5%)	2 (2,0%)
Conjuntivitis Alérgica	4 (4,3%)	1 (1,0%)
Conjuntivitis	3 (3,2%)	0 (0,0%)
Prurito del Párpado	2 (2,2%)	0 (0,0%)
Meibomianitis	2 (2,2%)	0 (0,0%)
Queratitis Punctata	1 (1,1%)	4 (4,1%)
Desórdenes del tejido cutáneo y subcutáneo		

Hiperpigmentación de la Piel	3 (2,5%)	0 (0,0%)
Desórdenes del Sistema Nervioso		
Somnolencia	5 (5,4%)	8 (8,2%)
Mareo	2 (2,2%)	1 (1,0%)
Dolor de Cabeza	2 (2,2%)	1 (1,0%)
General		
Astenia	2 (2,2%)	1 (1,0%)

Fuente: CSR 192024-063; Tabla 12-2

- Estudio Clínico - TRIPLENEX® Estudio 192024-062.

En el estudio clínico pivotal 192024-062 con **TRIPLENEX®** la mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza ocular y de gravedad que no requirió discontinuar el tratamiento. Los datos del estudio de 3 meses se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Resumen de Reacciones Adversas en >2% de los Pacientes en Cualquier Grupo de Tratamiento (Información de 3 Meses).

Clasificación por Sistema de órganos	TRIPLENEX® (Bimatoprost 0,01%/ Brimonidina Tartrato 0,15%/ Timolol 0,5%) N=90 n(%)	COMBIGAN N=95 n (%)
Desórdenes Oculares		
Hiperemia Conjuntival	46 (51,1)	22 (23,2)
Queratitis Punctata	15 (16,7)	14 (14,7)
Prurito Ocular	12 (13,3)	5 (5,3)
Blefaritis	11 (12,2)	5 (5,3)
Irritación Ocular	9 (10,0)	3 (3,2)
Eritema Palpebral	9 (10,0)	6 (6,3)
Folículo Conjuntival	7 (7,8)	10 (10,5)
Meibomianitis	5 (5,6)	5 (5,3)
Alergia Ocular	5 (5,6)	2 (2,1)
Pigmentación Blefaral	4 (4,4)	1 (1,1)
Ojo Seco	3 (3,3)	1 (1,1)
Sensación de Cuerpo Extraño	3 (3,3)	1 (1,1)
Molestia Ocular	3 (3,3)	0 (0,0)
Aumento de Lagrimeo	2 (2,2)	2 (2,1)
Conjuntivitis	2 (2,2)	1 (1,1)
Edema Palpebral	2 (2,2)	1 (1,1)
Dolor Ocular	2 (2,2)	0 (0,0)
Desórdenes del Sistema Nervioso		
Somnolencia	4 (4,4)	2 (2,1)
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo		
Hipertrichosis (Exceso de Vello)	3 (3,3)	1 (1,1)
Hiperpigmentación de la Piel	2 (2,2)	1 (1,1)

Fuente: CSR 192024-062; Tabla 12-3; evaluación combinada de TRIPLIGAN y ADR 192024-062 - Justificación para exclusiones.

Los datos del estudio de 12 meses son presentados en la tabla 5.

Clasificación por Sistema de Órganos	TRIPLINEX® (Bimatoprost 0,01%/ Brimonidina Tartrato 0,15%/ Timolol 0,5%) N=90 n(%)	COMBIGAN N=95 n (%)
Desórdenes Oculares		
Hiperemia Conjuntival	54 (60,0)	28 (29,5)
Queratitis Punctata	25 (27,8)	19 (20,0)
Blefaritis	15 (16,7)	12 (12,6)
Prurito Ocular	12 (13,3)	7 (7,4)
Irritación Ocular	11 (12,2)	3 (3,2)
Meibomianitis	10 (11,1)	8 (8,4)
Eritema Palpebral	9 (10,0)	7 (7,4)
Folículo Conjuntival	7 (7,8)	15 (15,8)
Alergia Ocular	6 (6,7)	5 (5,3)
Pigmentación Blefaral	6 (6,7)	1 (1,1)
Ojo Seco	3 (3,3)	3 (3,2)
Conjuntivitis	3 (3,3)	2 (2,1)
Aumento de Lagrimeo	3 (3,3)	2 (2,1)
Sensación de Cuerpo Extraño	3 (3,3)	1 (1,1)
Molestia Ocular	3 (3,3)	0 (0,0)
Dolor Ocular	3 (3,3)	0 (0,0)
Edema Palpebral	2 (2,2)	3 (3,2)
Crecimiento de Pestañas	2 (2,2)	1 (1,1)
Desórdenes del Sistema Nervioso		
Somnolencia	4 (4,4)	2 (2,1%)
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo		
Hipertrichosis (Exceso de Vello)	5 (5,6)	2 (2,1)
Hiperpigmentación de la Piel	2 (2,2)	1 (1,1)

Fuente: CSR 192024-062; Tabla 12-3; evaluación combinada de TRIPLIGAN y ADR 192024-062 - Justificación para exclusiones

10.2 Reacciones Adversas Adicionales.

Las reacciones adversas adicionales enlistadas a continuación han sido reportadas con las sustancias activas Bimatoprost, Brimonidina y Timolol, posiblemente pueden ocurrir con **TRIPLENEX®**.

- Solución Oftálmica de Bimatoprost.

- **Desórdenes Oculares:** Astenopenia, pigmentación blefaral, edema conjuntival, eritema (periorbital), secreción ocular, *edema ocular*, coloración de pestañas (oscurecimiento), pigmentación incrementada del iris, iritis, edema macular, ardor ocular, cambio periorbital y de párpado incluyendo profundización del surco del párpado y empeoramiento de la agudeza visual.
- **Desórdenes Gastrointestinales:** Náuseas.
- **Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos:** Asma, exacerbación del asma, disnea.
- **Desórdenes Cutáneos y Subcutáneos:** crecimiento anormal de vello, hirsutismo, coloración de la piel.
- **Desórdenes Vasculares:** hipertensión.

- Solución Oftálmica de Brimonidina

- **Desórdenes Oculares:** visión anormal, sensación de ardor en el ojo, palidez conjuntival, edema conjuntival, secreción conjuntival/ocular, tinción/erosión corneal, epifora, iritis, miosis, escozor, conjuntivitis folicular, reacciones alérgicas oculares (incluyendo, blefaroconjuntivitis alérgica, reacción alérgica (ocular), conjuntivitis folicular), hiperemia ocular, empeoramiento de la agudeza visual, disturbios visuales.
- **Desórdenes Cardíacos:** palpitaciones/arritmias (incluyendo bradicardia o taquicardia)
- **Desórdenes Gastrointestinales:** síntomas gastrointestinales, sequedad oral
- **Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración:** fatiga/somnolencia.
- **Infecciones e Infestaciones:** rinitis
- **Desórdenes Psiquiátricos:** depresión
- **Desórdenes Respiratorios, Torácicos y mediastínicos:** sequedad nasal, síntomas del sistema respiratorio superior.
- **Desórdenes Vasculares:** hipotensión, síncope

- Solución oftálmica de Timolol.

- **Desórdenes Oculares:** desprendimiento coroidal después de una cirugía de filtración, erosión corneal, edema macular cistoide, disminución de la sensibilidad corneal, diplopía, secreción ocular, pseudopemfigoide, ptosis, cambios refractivos, y queratitis.
- **Desórdenes Cardíacos:** arritmia, bloqueo auriculoventricular, paro cardíaco, falla cardíaca, dolor de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, bloqueo cardíaco, palpitaciones, edema pulmonar, empeoramiento de la angina de pecho.
- **Desórdenes del Oído y del Laberinto:** tinnitus.

- **Desórdenes Gastrointestinales:** dolor abdominal, anorexia, diarrea, sequedad oral, dispepsia, náuseas, vómitos.
- **Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración:** fatiga.
- **Desórdenes del Sistema Inmune:** reacciones alérgicas sistémicas incluyendo anafilaxis, angioedema, erupción generalizada y localizada, prurito, urticaria, lupus erimatoso sistémico.
- **Desórdenes de Metabolismo y Nutrición:** hipoglicemia
- **Desórdenes del Tejido Musculo Esquelético y Conectivo:** mialgia.
- **Desórdenes del Sistema Nervioso:** Isquemia Cerebral, accidente cerebrovascular, aumento en signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, síncope.
- **Desórdenes Psiquiátricos:** cambios de conducta y disturbios psíquicos incluyendo ansiedad, confusión, depresión, desorientación, alucinaciones, insomnio, nerviosismo, pérdida de la memoria, y pesadillas.
- **Desórdenes del Sistema Reproductivo y Mamario:** Disminución de la libido, enfermedad Peyronie, fibrosis retroperitoneal, disfunción sexual.
- **Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos:** broncoespasmo (predominantemente en pacientes con una enfermedad broncoespástica preexistente, tos, disnea, congestión nasal, insuficiencia respiratoria, infección en vías respiratorias superiores.
- **Desórdenes Cutáneos y Subcutáneos:** alopecia, exacerbación de psoriasis, erupción psoriasiforme, erupción cutánea.
- **Desórdenes vasculares:** claudicación, manos y pies fríos, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

11. EFECTOS EN LA CAPACIDAD PARA MANEJAR Y USAR MAQUINARIA.

Al igual que con otros medicamentos similares, **TRIPLENEX®** puede causar fatiga y/o mareos en algunos pacientes. Pacientes que realizan actividades tales como manejar u operar maquinaria pesada deben ser advertidos por la potencial reducción de alerta mental. **TRIPLENEX®** puede también causar visión borrosa después de la instilación. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de manejar o usar maquinaria.

12. SOBREDOSIS

No hay información disponible acerca de sobredosificación con **TRIPLENEX®** en humanos. Si ocurre sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte; se debe mantener la vía aérea despejada.

- **Sobredosis sistémica como consecuencia de la ingesta accidental de Tartrato de Brimonidina solución oftálmica al 0,2%:** Hay información muy limitada con respecto a la ingesta accidental de Brimonidina en adultos. El único reporte adverso hasta la fecha fue hipotensión. Los síntomas de sobredosis con Brimonidina tales como apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargia, palidez, depresión respiratoria y somnolencia han sido reportados en recién nacidos, bebés y

niños que reciben la solución oftálmica de Brimonidina como parte del tratamiento médico de glaucoma congénito o por ingestión oral accidental.

Ha habido reportes de sobredosis inadvertida con solución oftálmica de Timolol dando lugar a efectos sistémicos similares a los observados con los agentes beta-bloqueadores adrenérgicos sistémicos tales como mareos, dolor de cabeza, falta de aliento, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y paro cardíaco. Un estudio de hemodiálisis *in vitro* usando ¹⁴C-Timolol añadido a plasma humano o sangre entera mostró que Timolol se dializó fácilmente a partir de estos fluidos; sin embargo, un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que Timolol no dializa fácilmente.

13. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.

13.1 Embarazo.

No hay información adecuada del uso de **TRIPLENEX®** en mujeres embarazadas.

TRIPLENEX® debe ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

13.2 Lactancia.

Timolol ha sido detectado en la leche humana después de la administración oral y oftálmica del fármaco. Estudios en ratas han indicado que Brimonidina y Bimatoprost son excretados en la leche de rata lactante. **TRIPLENEX®** no debe ser usados en mujeres en periodo de lactancia.

13.3 Uso Pediátrico.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **TRIPLENEX®** en niños menores de 18 años.

13.4 Uso Geriátrico.

No se han observado diferencias clínicamente significativas en cuanto a seguridad y eficacia en la subpoblación de pacientes de adultos mayores (>65 años de edad) contra la población total de estudio.

15. PRESENTACIÓN.

TRIPLENEX® es suministrado estéril en un frasco blanco opaco polietileno de baja densidad (LDPE) y tapa de poliestireno de alto impacto (HIPS) que contiene 5 mL.

16. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

El frasco debe mantenerse bien cerrado cuando no esté en uso. Mantener el producto fuera del alcance de los niños. Almacenar a no más de 30°C.

El producto debe ser desechado después de la fecha de caducidad.

17. REFERENCIAS.

Clinical Study Reports

Allergan, Inc. CSR 190342-015 (dated 10Aug01): A 3-Month, Multicenter, Randomized, Double-masked, Parallel Comparison of the Safety, Efficacy, and Tolerability of ALPHAGAN® TID vs Trusopt TID as Adjunctive Treatment to Ophthalmic Beta-Blocker Treatment in Pediatric Glaucoma Patients

Allergan, Inc. CSR 190342-016T (dated 14Sep01): A Single-center, Randomized, Double-masked, Crossover Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Profile of Twice-Daily Administration of 0.2% Brimonidine Tartrate/0.5% Timolol Fixed-Combination Ophthalmic Solution Compared with ALPHAGAN® (0.2% Brimonidine Tartrate) and Timoptic® (0.5% Timolol Maleate) Monotherapy Twice Daily, in Normal, Healthy, Adult Subjects for Seven Days

Allergan, Inc. CSR 192024-005 (PK-99-001) [dated 1999]: A Single-center Open-label Study of the Pharmacokinetics, Mass Balance and Safety of ³H-AGB 192024 Following a Single Intravenous Administration in Normal, Healthy, Male Volunteers (Covance Laboratories Inc.)

Allergan, Inc. CSR 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. 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. CSR192024-018T (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 192024-049 (dated Mar 2013): A Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Twice-daily 0.01% Bimatoprost / 0.15% Brimonidine / 0.5% Timolol Ophthalmic Solution (Triple Combination) in Patients in India, Who Have Glaucoma or Ocular Hypertension with Elevated IP, and Are On Twice-daily 0.2% Brimonidine / 0.5% Timolol Ophthalmic Solution (Dual Combination) Therapy

Allergan, Inc. CSR 192024-050 (dated 09Aug12): A Multicenter, Double-masked, Randomized, Parallel Study of the Safety and Efficacy of Bimatoprost 0.03%/Timolol 0.5% Preservative-free Ophthalmic Solution Compared with GANFORT (bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% ophthalmic solution) Once Daily (or 12 Weeks in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension

Allergan, Inc. CSR 192024-063 (dated 24 Nov 2014): A Multicenter, Double-masked, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Twice-daily 0.01% Bimatoprost/ 0.15% Brimonidine Tartrate/ 0.5% Timolol Ophthalmic Solution (Triple Combination) Compared With Twice-daily COMBIGAN® in Patients Who Have Primary Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension

Allergan, Inc. CSR 192024-501 (dated 27Jul00): 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, Inc. CSR 192024-502 (dated 25May01): 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)-12 Month Report

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. Pfizer Report (dated 1975): The Drug Kinetics of UK-14, 3-4 in Man Following Oral Administration

Allergan, Inc. Study PK-98-130 (dated Nov 1998): A Single-center, Randomized, Double-masked, Vehicle-controlled, Parallel Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Ophthalmic 0.1% and 0.2% Brimonidine-Purite Formulations in Healthy Subjects (Covance laboratories, Madison, WI)

Allergan, Inc. Study PK-00-207 (dated Feb 2001): A Pharmacokinetic Report for Study 190342-016T Titled "A Single-Center, Randomized, Double-Masked, Crossover Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Profile of Twice-Daily Administration of 0.2% Brimonidine Tartrate / 0.5% Timolol Fixed Combination Ophthalmic Solution Compared with Alphagan® (0.2% Brimonidine Tartrate) and Timoptic® (0.5% Timolol) Monotherapy Twice Daily, in Normal, Healthy, Adult Subjects for Seven Days"

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-01-059 (dated May 2001): A Pharmacokinetic Report Summarizing 3 Month Therapeutic Drug Monitoring Data from the Allergan Study 190342-012T-01 Titled "A Multicenter, Double-Masked, Randomized, Parallel Study of the Safety and Efficacy of 0.2% Brimonidine Tartrate/0.5% Timolol Combination Ophthalmic Solution Twice-Daily Compared with 0.5% Timolol Twice-Daily or ALPHAGAN® Three-Times-Daily for Three Months (Plus 9-Month, Masked Extension) in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension"

Allergan, Inc. Study PK-01-070 (dated Jun 2001): A Pharmacokinetic Report Summarizing 3 Month Therapeutic Drug Monitoring Data from Allergan Study 190342-013T-01 Titled “A Multicenter, Double-Masked, Randomized, Parallel Study of the Safety and Efficacy of 0.2% Brimonidine Tartrate/0.5% Timolol Combination Ophthalmic Solution Twice-Daily Compared with 0.5% Timolol Twice-Daily or ALPHAGAN® Three-Times-Daily for Three Months (Plus 9-Month, Masked Extension) in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension”

Allergan, Inc. Study PK 94-092 (dated Nov 1994): In Vivo Plasma Protein Binding of AGN190342 in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, Monkeys, and Humans

Allergan, Inc. Study PK-95-042 from A342-106-7831 (dated May 1995): An Evaluation of Accumulation of Brimonidine Plasma Following Single and Multiple Dosing of 0.2% Brimonidine Tartrate in Normal Subjects

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-99-001 (dated 03Mar99): 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 Subjects (Covance Laboratories, Madison, WI)

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

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. CSR 192024-062 (dated Jun 2015): A Multicenter, Double-Masked, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Twice-daily 0.01% Bimatoprost / 0.15% Brimonidine Tartrate / 0.5% Timolol Ophthalmic Solution (Triple Combination) Compared With Twice-daily COMBIGAN® in Patients who Have Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension.

Non-clinical Study Reports

Allergan, Inc. (dated Apr 1991): Evaluation of Ames Test

Allergan, Inc. Hazelton, Deutschland (Munster, Germany) [dated Feb 1992]: Tissue Distribution of Radioactivity Following a Single Oral Dose of ¹⁴C-AGN 190342-LF in the Rat

Allergan, Inc. Pfizer Report on UK 14,304-18 (dated Mar 1975): Genetic Toxicology Report, UK 14,304-18

Allergan, Inc. Study 90-3569 (dated Dec 1992): One Year Ocular Toxicity of AGN 190342-LF in Cynomolgus Monkeys Followed by a Two Month Recovery (Bio/dynamics Inc., East Millstone, NJ)

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 1610-1489-001 (dated Oct 1988): One Month Subacute Ocular and Systemic Toxicity Study on SK&F-190342-LF in Rabbits

Allergan, Inc. Study 1610-2215-4 (dated Mar 1993): Three Month Toxicity Study of AGN 190342-LF in Rats by Oral Dose Administration

Allergan, Inc. Study 1801-013 (dated 2000): Oral (Gavage) Fertility and General Reproduction 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/10 (dated Jul 1992): AGN 190342-LF: Preliminary Toxicity Study in Mice by Dietary Administration for 13 Weeks [Huntingdon Research Centre, Ltd. (Cambridgeshire, England)]

Allergan, Inc. Study ALG/11 (dated Aug 1992): AGN 190342-LF: Preliminary Toxicity Study in Rats by Dietary Administration for 13 Weeks [Huntingdon Research Centre, Ltd. (Cambridgeshire, England)]

Allergan, Inc. Study ALG/12 (dated Nov 1994): AGN 190342-LF: Potential Tumorigenic Effects in Prolonged Dietary Administration to Mice [Huntingdon Research Centre, Ltd. (Cambridgeshire, England)]

Allergan, Inc. Study ALG/13 (dated Jan 1995): AGN 190342-LF: Potential Tumorigenic Effects in Prolonged Dietary Administration in Rats [Huntingdon Research Centre, Ltd (Cambridgeshire, England)]

Allergan, Inc. Study ALG/16 (dated Nov 1992): AGN 190342-LF: Preliminary Toxicity Study in Mice by Dietary Administration for Up to 13 Weeks [Huntingdon Research Centre, Ltd (Cambridgeshire, England)]

Allergan, Inc. Study ALG 042/974323 (dated 09Oct98): AGN 192024 Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period [Huntingdon Research Centre, Ltd (Cambridgeshire, England)]

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 Prostanoid Antagonist AGN 211336 in the Beagle Dog Eye: Part 1, Intraocular Pressure

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

Allergan, Inc. Study BIO-94-005 (dated Feb 1994): Effects of Alpha-2-Agonists, Brimonidine and Clonidine, on Arteriolar Caliber in the Microvasculature Associated with Human Retinal Xenografts in the Hamster Cheek Preparation

Allergan, Inc. Study BIO-04-008 (dated Feb 1994): Brimonidine and Iopidine: Receptor Pharmacology and IOP Responses in Rabbits and Monkeys

Allergan, Inc. Study BIO-94-074 (dated Jan 1995): Effects of Alpha-2-Agonists, Brimonidine, Clonidine, and p-aminoclonidine, on Arteriolar Caliber in the Microvasculature Associated with Human Retinal Xenografts in the Hamster Cheek Preparation

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-95-085 (dated 25Apr95): The Pharmacology of AGN 192024

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 HLD-804-001 (dated Jan 1993): 52-Week Oral Gavage Chronic Toxicity Study in Monkeys [Hazelton Deutschland (Munster, Germany)]

Allergan, Inc. Study PH 301-AN-003-90 (dated Jun 1991): Ames/*Salmonella*-*E. coli* Liquid Pre-incubation Assay on AGN 190342-LF [Pharmakon Research International, Inc. (Waverly, PA)]

Allergan, Inc. Study PK-00-010 (dated Feb 2000): Relative Ocular Bioavailability of 0.2% Brimonidine-Purite and 0.2% Alphagan PF to that of 0.2% ALPHAGAN® in Albino Rabbits

Allergan, Inc. Study PK-01-014 (dated May 2001): Ocular Distribution and Pharmacokinetics of Radioactivity Following a Single Ophthalmic Instillation of a ¹⁴C-Brimonidine Tartrate 0.2%/³H-Timolol 0.5%; ¹⁴C-Brimonidine Tartrate 0.2%; ³H-Timolol 0.5% Solution to Female Rabbit Eyes

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-94-092 (dated Nov 1994): In Vivo Plasma Protein Binding of AGN 190342 in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, Monkeys, and Humans

Allergan, Inc. Study PK-94-073 (dated Aug 1994) ¹⁴C-AGN 190342-LF: Ocular Pharmacokinetics Studies After Single Ocular Doses to Cynomolgus Monkeys (with Amendment 1) [Huntington Research Centre ALG 23/932251]

Allergan, Inc. Study PK-94-074 (dated Aug 1994): ¹⁴C-AGN 190342-LF: Ocular Pharmacokinetic Studies After Multiple Ocular Doses to Cynomolgus Monkeys (Huntingdon Research Centre ALG/24)

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-95-017 (dated 24Feb95): Placental Transfer and Milk Secretion Studies in the Rat After Single Oral Doses [Huntingdon Research Centre ALG32/943075]

Allergan, Inc. Study PK-95-021 (dated Apr 1995): Identification of In Vitro and In Vivo Metabolites of AGN 190342 Using Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (MS) and MS/MS Analyses

Allergan, Inc. Study PK 95-035 (dated Apr 1995): Profiling of Brimonidine and Metabolites in Maternal and Fetal Tissues for Study No. ALG/32 Titled "¹⁴C- AGN 190342-LF: Placental Transfer and Milk Secretion Studies in the Rat After Single Oral Doses

Allergan, Inc. Study PK-96-014 (dated 16Oct96): Ocular Absorption and Tissue Distribution of ³H-AGN 192024 in Rabbits After a Single Ophthalmic Administration of 0.1 % ³H-AGN 192024 Ophthalmic Formulation

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-98-003 (Amendment 2) [dated 01Jan98]: 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 a Single Ocular Dose to Cynomolgus Monkeys"

Allergan, Inc. Study PK-98-035 (dated 02Jun98): Pharmacokinetics of AGN 192024 in Sprague-Dawley Rats Following Single Intravenous or Single Oral Administration

Allergan, Inc. Study PK-98-036 (dated 28May 98): Intravenous Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of AGN 192024 in Cynomolgus Monkeys

Allergan, Inc. Study PK-98-037 (dated 25Jun98): Pharmacokinetics of AGN 192024 in Swiss-Webster Mice Following Single Intravenous or Single Oral Administration

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. Report PK-98-130 (dated Nov 1998): A Single-center, Randomized, Double-masked, Vehicle-controlled, Parallel Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Ophthalmic 0.1% and 0.2% Brimonidine-Purite Formulations in Healthy Subjects (Covance Laboratories, Madison, WI)

Allergan, Inc. Study PK-99-003 (dated 1999): Toxicokinetic Analysis of AGN 192024 and Its Metabolite, AGN 191522, for Study No. TX98004: Six Month Ocular Safety Study in Dutch Belted Rabbits with a One Month Recovery Period

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

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-99-064 (dated 1999): Toxicokinetic Analysis of AGN 192024 for Study No. 6177 110 Titled, "52 Week Ocular Safety Study with AGN 192024 in Cynomolgus Monkeys."

Allergan, Inc. Study PK-99-100 (dated 31Aug99): Effect of AGN 192024 Treatment on Hepatic Drug Metabolizing Enzymes in Rat and Monkey

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 1988-029 (dated Sep 1988): The Concentration of SK&F 190342 in Aqueous Humor and Systemic Blood After Multiple Doses to Rabbit Eyes

Allergan, Inc. Study PK-1990-026 (dated Jan 1991): Mass Balance and Excretion of ^{14}C -AGN 190342-LF After an Intravenous Dose to Rats

Allergan, Inc. Study PK-1991-002 (dated Apr 1991): Absorption and Excretion of ^{14}C -AGN 190342-LF in the Beagle Dog Following Intravenous or Oral Administration (Biological Test Center)

Allergan, Inc. Study PK-1991-013 (dated May 1991): Ocular Melanin Binding of AGN 190342 *In Vitro*

Allergan, Inc. Study PK-1991-021 (dated Jul 1991): *In Vitro* and *In Vivo* Ocular Metabolism of AGN 190342 in Albino Rabbits

Allergan, Inc. Study PK-1991-026 (dated Sep 1991): Absorption and Excretion of ^{14}C -AGN 190342-LF in Cynomolgus Monkey Following Intravenous or Oral Administration (Biological Test Center)

Allergan, Inc. Study PK-1991-027 (dated Jan 1991): Mass Balance and Excretion of ^{14}C -AGN 190342-LF After an Intravenous Dose to Rats

Allergan, Inc. Study PK-1992-007 (dated Feb 1992): Tissue Distribution of AGN 190342 in the Eye and Systemic Blood After a Single Ocular Dose to Albino Rabbit

Allergan, Inc. Study PK-1992-011 (dated Apr 1992): Ocular and Systemic Absorption of ¹⁴C-AGN 190342 After a Single Ophthalmic Eyedrop Administration to Pigmented Rabbit Eyes

Allergan, Inc. Study PK-1992-040 (dated Jul 1992): Pharmacokinetics of AGN 190342 Following a Single Intravenous Administration in Mice

Allergan, Inc. Study PK-1992-042 (dated Aug 1992): Pharmacokinetics of AGN 190342 in Male and Female Rats After a Single Intravenous Administration

Allergan, Inc. Study PK-1992-058 (dated Oct 1992): Pharmacokinetic Analysis of AGN 190342 in Monkey Plasma for Protocol PK-1990-005 Absorption and Excretion of ¹⁴C-AGN 190342-LF in Cynomolgus Monkey Following Intravenous or Oral Administration

Allergan, Inc. Study PK-1992-077 (dated Nov 1992): Pharmacokinetic Analysis of AGN 190342 in Dog Plasma for Protocol PK-1990-005 Absorption and Excretion of ¹⁴C-AGN 190342-LF in the Beagle Dog Following Intravenous or Oral Administration

Allergan, Inc. Study PK-1993-001 (dated Jan 1993): Ocular Disposition and Systemic Absorption of ¹⁴C AGN 190342 After Multiple Ocular Doses to Pigmented Rabbits

Allergan, Inc. Study PK-1993-005 (dated Jan 1993): Ocular Disposition and Systemic Absorption of ¹⁴C-AGN 190342 After Multiple Ophthalmic Doses to Albino Rabbits

Allergan, Inc. Study PK-1993-021 (dated Apr 1993): The Effects of Multiple Topical Dosing on Intracameral Disposition of ³H-AGN 190342 in Albino Rabbit Eyes

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 PK-1993-103 (dated Sep 1993): In Vitro Metabolism of AGN 190342 by Rabbit Liver Aldehyde Oxidase, Various Rabbit Liver Fractions and Bovine Milk Xanthine Oxidase

Allergan, Inc. Study SLS-3202.3 (dated Mar 1991): Fertility and General Reproduction Study: Segment I Toxicity Study in Rats with AGN 190342-LF [Springborn Laboratories, Inc. (Spencerville, OH)]

Allergan, Inc. Study SLS-3202.6 (dated Dec 1992): A Perinatal and Postnatal Study in Rats with AGN 190342-LF [Springborn Laboratories (Spencerville, OH)]

Allergan, Inc. Study SLS-3202.15 (dated Oct 1994): An Oral Teratology Study in Rats with AGN 190342-LF [Springborn Laboratories, Inc. (Spencerville, OH)]

Allergan, Inc. Study SLS-3202.16 (dated Aug 1994): An Oral Range-finding Teratology Study in Rabbits with AGN 190342-LF [Springborn Laboratories, Inc. (Spencerville, OH)]

Allergan, Inc. Study SLS-3202.17 (dated Oct 1994): An Oral Teratology Study in Rabbits with AGN 190342-LF [Springborn Laboratories, Inc. (Spencerville, OH)]

Allergan, Inc. Study SLS-3202.18 (dated Jun 1994): An Oral Range-finding Study in Rats with AGN 190342-LF [Springborn Laboratories, Inc. (Spencerville, OH)]

Allergan, Inc. Study TX09064 (dated 06May11): Triple Combination: 0.01% AGN-192024, 0.15% AGN-190342-LF, and 0.683% Timolol Maleate: 3-Month Ocular Toxicity in Rabbits

Allergan, Inc. Study TX97015 (dated 06Nov97): AGN 192024: A Two-week Oral Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats

Allergan, Inc. Study TX97016 (dated 07Nov97): AGN 192024: A Two-week Oral Toxicity Study in Swiss-Webster Mice

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 TX99038 (dated 12Jan00): Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study of AGN-192024 in Mice

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.

Ashton P, Podder SK, Lee VHL. Formulation effects on conjunctival penetration of four beta blockers in the pigmented rabbit: A comparison with corneal penetration. *Pharm Research.* 1991;8:1166-1174.

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.

Burke J. The alpha-2 agonist brimonidine does not interact negatively with monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants in experimental models. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40, S825

Burke J, Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. *Surv Ophthalmol.* 1996;41(Suppl 1):S9-S18

Burke J, Wheeler L, Manlapaz C, et al. Therapeutic use of α 2-adrenoreceptor agonists in glaucoma. In: Lanier S, Limbird L, ed. *Alpha2-adrenergic receptors: structure, function and therapeutic implications.* UK: Harwood Academic Publishers 1996;179-187

Calenda E, Turrel F. Sinoatrial block induced by timolol eyedrops. *Can J Ophthalmol.* 2007;42(1):149.

Cantor LB, Burke J. Drug evaluation – pulmonary-allergy, dermatological, gastrointestinal and arthritis: brimonidine. *Exp Opin Invest Drugs.* 1997;6:1063-1083.

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.

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.

Filippopoulos T, Paula JS, Torun N, et al. Periorbital changes associated with topical bimatoprost. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008;24(4):302-307.

Jeon YT, Luo C, Gluchowski C, et al. Synthesis of analogs of UK-14,304: Pharmacological evaluation at cloned human alpha adrenergic receptors. *Am Chem Soc*. 1993;206:52.

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. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(2 Suppl 1):S5-S11.

Munk S, Gluchowski C, Dolby L, et al. Analogs of UK-14,304 as α_2 -adrenoreceptor agonists. Twist and agent polarity as design elements. *Bioorganic and Med Chem Let*. 1994;4:459-462.

Peplinski LS, Albani Smith K. Deepening of lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *Optom Vis Sci*. 2004;81:574-577.

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.

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, et al. Bimatoprost, prostamide activity, and conventional drainage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4107-4115.

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, Krauss AH-P, Chen J, et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan™). *Surv Ophthalmol*. 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 Eye Allergy/Conjunctivitis Allergic (Brimonidine), 2009

Allergan, Inc. Supporting Document for IOP Increased (Brimonidine), 2009

Allergan, Inc. Supporting Document for Pediatric Cases (Brimonidine), 2009

Allergan, Inc. Supporting Document for Cystoid Macular Edema (GANFORT), 2012

Other References

Allergan, Inc. Bimatoprost CCDS, version 8.0, 2014

Allergan, Inc. Bimatoprost CCDS, version 9.0, 2015

Allergan, Inc. Bimatoprost CCDS, version 10.0, 2016

Allergan, Inc. Bimatoprost CCDS, version 11.0, 2018

Allergan, Inc. Brimonidine CCDS, version 2.0, 2012ALPHAGAN® P US Package Insert, 2011

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

COMBIGAN® US Package Insert, 2012

GANFORT® UK Summary of Product Characteristics, 2012

Timolide® Tablets (Timolol Maleate-Hydrochlorothiazide), US Package Insert, 1999

Timolol GFS US Package Insert, 2008

Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.25% and 0.5% US Package Insert, 2004

Timoptic® US Package Insert, 2005

Timoptic® NDA 19-463, Merck Summary Basis of Approval

Allergan, X number formulation report, 10033X

Allergan, Inc. Protocol: 192024-049, 192024-062, and 192024-063. Table 1 Number (%) of Participants with Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Safety Population

Tripligan Pooled and 192024-062 ADR Assessment – Justification for Exclusions