



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

5730

BUENOS AIRES, 17 JUL 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008231-14-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., solicita la aprobación de nueva presentación de venta, nuevo envase primario, modificación de excipientes, nuevo elaborador alternativo de las nuevas presentaciones de venta, nuevo nombre comercial y nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GANFORT / BIMATOPROST - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: GOTAS OFTALMICAS, BIMATOPROST 0,03 g/100 ml - TIMOLOL (COMO MALEATO) 0,5 g/100 ml, aprobada por Certificado N° 53.639.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que lo solicitado se encuadra dentro del alcance de las Disposiciones Nros.: 853/89, 855/89 y 857/89 de la Ex-Subsecretaría de



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 5730

Regulación y Control sobre autorización automática para el cambio de envase primario, cambio de excipientes, nuevas presentaciones de venta y nuevo nombre comercial, respectivamente.

Que resulta de aplicación la Resolución N° 223/96 (Ex - MS y AS), que prevé la intervención de empresas productoras de especialidades medicinales habilitadas por esta Administración Nacional, como laboratorios contratados para la elaboración de todas o parte de las etapas constitutivas del proceso productivo.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 244 obra el informe técnico favorable del INAME.

Que a fojas 261 a 264 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Rp. 



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° **5730**

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GANFORT / BIMATOPROST - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: GOTAS OFTÁLMICAS, BIMATOPROST 0,03 g/100 ml - TIMOLOL (COMO MALEATO) 0,5 g/100 ml, aprobada por Certificado N° 53.639 y Disposición N° 1253/07, propiedad de la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., cuyos textos constan de fojas 124 a 129, para los rótulos y de fojas 131 a 172, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1253/07 los rótulos autorizados por las fojas 124 a 125 y los prospectos autorizados por las fojas 131 a 144, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º.- Autorízase a la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal mencionada en el Artículo 1º, la nueva presentación de venta, el nuevo envase primario, el cambio de excipientes, nuevo elaborador alternativo

W.P.
R.P.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5730**

de las nuevas presentaciones de venta y el nuevo nombre comercial, según constan en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 5º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.639 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 6º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008231-14-9

DISPOSICIÓN N° **5730**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5730** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.639 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: GANFORT / BIMATOPROST - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: GOTAS OFTÁLMICAS, BIMATOPROST 0,03 g/100 ml - TIMOLOL (COMO MALEATO) 0,5 g/100 ml.
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1253/07.
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000151-07-4.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|-------------------------|----------------------------------|--|
| Nombre comercial | GANFORT. | GANFORT (multidosis) GANFORT UD (unidosis) |
| Presentaciones de venta | Frasco gotero por 3 ml. | Frasco gotero por 3 ml. (multidosis). Envases Unidos por 0,4 ml cada uno, en presentaciones por 5, 30 y 90 viales solo para la presentación Unidos. |
| Envase primario | Frasco gotero plástico por 3 ml. | Frasco gotero plástico por 3 ml. (multidosis) Frascos de polietileno de baja densidad (LPDE) |

Rp.
MP
✓

5730



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

PROYECTO DE ROTULO

GANFORT UD®
BIMATOPROST 0,03 %
MALEATO DE TIMOLOL equivalente a TIMOLOL 0.5%
Solución oftálmica estéril

Industria Irlandesa

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 ml contiene:

| | |
|---|--------|
| Bimatoprost | 0,03 g |
| Maleato de Timolol (equivalente a 0,5 g de timolol) | 0,68 g |

Excipientes: Cloruro de Sodio, Fosfato de Sodio Dibásico Heptahidratado, Acido Cítrico Monohidratado, Hidróxido de Sodio y/o Acido Clorhídrico para ajustar pH, Agua purificada c.s.p. 100 ml.

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACION:

Envases de 5, 30 ó 90 envases unidosis conteniendo cada uno de ellos 0,4 ml de solución oftálmica.

GANFORT UD® debe almacenarse a temperatura entre 15° y 30°C. Proteger de la luz. Descartar el envase unidosis abierto, inmediatamente después de su uso.

Lote N°

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE: 0800-999-6300

MA

1


28
GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 2912

5730



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 53.639

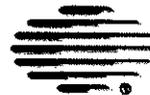
Elaborado por Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road – Westport – Co. Mayo – Ireland

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR)
Director Técnico: Graciela Mosteirín - Farmacéutica

MA

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 2912

5730



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

PROYECTO DE PROSPECTO

GANFORT UD®
BIMATOPROST 0,03 %
MALEATO DE TIMOLOL equivalente a TIMOLOL 0.5%
Solución oftálmica estéril

Industria Irlandesa

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 ml contiene:

Bimatoprost 0,03 g
Maleato de Timolol (equivalente a 0,5 g de timolol) 0,68 g

Excipientes: Cloruro de Sodio, Fosfato de Sodio Dibásico Heptahidratado, Acido Cítrico Monohidratado, Hidróxido de Sodio y/o Acido Clorhídrico para ajustar pH, Agua purificada c.s.p. 100 ml.

ACCION TERAPEUTICA

Antiglaucomatoso. Reductor de la presión intraocular.

Código ATC: S01 E D51

INDICACIONES

GANFORT UD® está indicado para reducir la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con hipertensión ocular.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

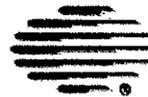
Mecanismo de acción:

Los principios activos de GANFORT®, bimatoprost y maleato de timolol, disminuyen la presión intraocular (PIO) mediante mecanismos de acción complementarios y el efecto combinado produce una reducción de la PIO adicional en comparación con uno

11

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912
35

5730



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

u otro de los dos compuestos administrados solos. GANFORT UD® tiene un comienzo de acción rápido.

Bimatoprost es un potente agente hipotensor ocular. Es una prostamida sintética, estructuralmente relacionada con la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$).

La eficacia del *Bimatoprost* puede estar relacionada con un mecanismo de acción dual en el drenaje del humor acuoso a través de la red trabecular y del cuerpo uveoescleral por las vías del canal de Schlemm (Brubaker et al, 2001, Christiansen et al, 2004, estudio 192024-011, Wan et al, 2007). Estudios en modelos humanos del cuerpo trabecular/ vías de drenaje del canal de Schlemm han demostrado que el *bimatoprost* produce un marcado incremento de la conductividad hidráulica el cual está mediado por el receptor de prostamida (Wan et al, 2007). *Bimatoprost* disminuye la presión intraocular en el ser humano aumentando el drenaje del humor acuoso a través del cuerpo trabecular e intensificando el drenaje úveo-escleral.

Timolol es un agente bloqueante no selectivo de los receptores adrenérgicos beta₁ y beta₂ que no tiene una actividad simpaticomimética intrínseca, depresora miocárdica directa, o anestésica local (estabilizadora de membrana) significativa. *Timolol* disminuye la PIO reduciendo la formación de humor acuoso.

Bimatoprost disminuye la PIO con un pico del efecto de hipotensión ocular a las aproximadamente 12 horas. *timolol* alcanza el pico del efecto de hipotensión ocular a las aproximadamente 1 o 2 horas. Tanto *bimatoprost* como *timolol* disminuyen significativamente la PIO luego de la primera dosis.

El efecto reductor de la PIO de GANFORT UD® no es inferior al que se obtiene con una terapia conjunta de *bimatoprost* (una vez al día) y *timolol* (dos veces al día). Se recomienda la administración matinal de GANFORT UD® basada en los estudios clínicos llevados a cabo por Allergan. Sin embargo, si es necesario para que el paciente siga el tratamiento, puede considerarse una dosis por la noche. Los estudios con *bimatoprost* muestran un control comparable de la PIO independientemente de una dosificación por la mañana o por la noche.

Farmacocinética:

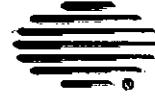
Absorción

Bimatoprost penetra bien *in vitro* la córnea humana y la esclera. El coeficiente de permeabilidad corneal fue $3,24 \times 10^{-6}$ cm/sec. *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/sec (Estudio PK-1993-078). Luego de la administración ocular, la exposición sistémica de *bimatoprost* es muy baja y sin acumulación a lo largo del tiempo. Luego de la administración de una dosis ocular diaria de una gota de *bimatoprost* al 0,03% una vez al día en ambos ojos a individuos sanos durante dos semanas, se alcanzaron concentraciones plasmáticas pico dentro de los 10 minutos posteriores a la aplicación y presentaron concentraciones por debajo del límite de

M


36
GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.N. 6912

5730

**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

detección (0,025 ng/ml) 1,5 horas después de la administración. Los valores de la $C_{máx}$ promedio y de la $AUC_{0-24horas}$ fueron semejantes en los días 7 y 14 en aproximadamente 0,08 ng/ml y 0,09 ng.hr/ml respectivamente, indicando que el estado estacionario fue alcanzado durante la primera semana de aplicación ocular [Estudio 192024-006 (PK-98-119); Estudio 192024-005 (PK-99-001)]. Las concentraciones de bimatoprost en sangre de pacientes con glaucoma o hipertensión ocular en 2 estudios de fase 3 de seguridad y eficacia, fueron medidas (N=88 en un tratamiento una vez al día y N=89 en un tratamiento 2 veces al día). Las muestras fueron recolectadas aproximadamente 5 minutos después de la dosis nocturna en el día 0 y a los 3, 6, y 12 meses. Las concentraciones sanguíneas de bimatoprost fueron similares a las observadas en sujetos sanos y no se produjo acumulación sistémica significativa con el transcurso del tiempo. El metabolito C-1 ácido (AGN 191522) fue típicamente no medible en muestras de sangre de esos estudios [Estudio 192024-008 (PK-00-038); Estudio 192024-009 (PK-00-039)].

Distribución

El bimatoprost se distribuye moderadamente en los tejidos orgánicos alcanzando un volumen de distribución de estado estacionario de 0,67 l/kg. En la sangre humana, el bimatoprost reside principalmente en el plasma ([Estudios 192024-005 (PK-99-001)]). El bimatoprost se unió a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 88% en concentraciones en el rango de 1 a 250 ng/ml, lo cual es independiente de la concentración. (Nota: la concentración de droga libre fue utilizada en el cálculo del margen de seguridad del bimatoprost entre especies). Hasta un 20% de bimatoprost se unió en forma reversible a melanina sintética en concentraciones en el rango de 0,2 a 100 µg/ml lo cual también fue independiente de la concentración (Estudios PK-98-126; Estudios PK-99-045; Estudio PK-99-121).

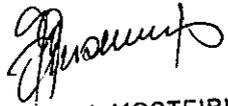
Metabolismo

El bimatoprost no es ampliamente metabolizado en el ojo humano (Estudio BIO-95-087) y es el principal compuesto circulante en la sangre cuando alcanza la circulación sistémica luego de la administración ocular. Luego sufre glucuronidación, hidroxilación, n-deetilación y desamidación para formar una variedad de metabolitos. Los glucurónidos conjugados del bimatoprost, son los metabolitos más abundantes excretados en orina y heces (Estudio PK-95-013; Estudio PK-97-004; Estudio PK-99-037; Estudio PK-99-047; Estudio PK-99-113). Hay evidencia que la hidrólisis del bimatoprost a ácido libre no es un prerrequisito para su actividad hipotensiva ocular (Cantor et al, 2007, Krauss and Woodward, 2004).

Eliminación

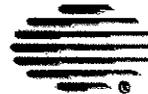
Luego de la administración intravenosa de bimatoprost marcado (3,12 µg/kg) a seis individuos sanos, la concentración sanguínea promedio máxima de radiactividad total fue de 14,5 ng-eq/ml. El total de radiactividad fue eliminada del cuerpo con una corta vida media de 1,74 horas. La concentración sanguínea máxima de bimatoprost intacto fue de 12,2 ng/ml y disminuyó rápidamente con una vida media de eliminación de

M


GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 2912



5730



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

0,771 horas (aproximadamente 45 minutos). Las concentraciones sanguíneas de AGN 191522 (metabolito C-1 ácido) fueron mucho más bajas que aquellas de bimatoprost que alcanzaron un pico de 0,12 ng/ml. El clearance sanguíneo total (Clb) de bimatoprost sin cambios fue 1,50 l/hr/kg [(Estudios 192024-005 (PK-99-001)].

El 67% de la dosis administrada de bimatoprost fue excretada en orina con solo una pequeña fracción excretada como droga sin cambios. El 25% de la dosis fue recuperada en heces del cual 15-40% fue eliminada como droga sin cambios [(Estudios 192024-005 (PK-99-001)].

Características en pacientes de edad avanzada:

No hubo acumulación sistémica significativa de bimatoprost, luego de la administración dos veces al día durante 7 días tanto en pacientes jóvenes (18-44 años, promedio = 28,5), como de edad avanzada (65-80 años, promedio = 71,0). [Estudio 192024-012 (PK-00-065)]. Bimatoprost aparece rápidamente en sangre en ambos grupos etarios, y se encuentra por debajo del límite de cuantificación más bajo (LLOQ) por alrededor de 1,5 horas en la mayoría de los pacientes. La exposición sistémica fue más alta en los pacientes de edad avanzada que en los jóvenes tanto para administración simple como múltiple (124% y 213% respectivamente). El valor de $AUC_{0-24hrs}$ promedio de 0,0634 ng·hr/ml en las personas de edad avanzada fue, estadísticamente, significativamente más alto que el valor de 0,0218 ng·hr/ml en las personas jóvenes sugiriendo la existencia de un efecto relacionado con la edad. Sin embargo, este hallazgo no es considerado como clínicamente relevante ya que el bimatoprost exhibe similares perfiles de eficacia y seguridad tanto en poblaciones jóvenes como de edad avanzada [Estudio 192024-008 (PK-00-038); Estudio 192024-009 (PK-00-039); Estudio 192024-012 (PK-00-065)].

Timolol:

Después de la administración de una solución oftálmica al 0,5% en seres humanos sujetos a cirugía de cataratas, la concentración pico de timolol fue de 898 ng/ml en el humor acuoso una hora después de la dosis. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente. La vida media de timolol en plasma es aproximadamente de 4 a 6 horas. Timolol no se une ampliamente al plasma (~60%).

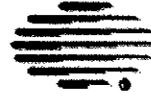
La exposición sistémica de timolol luego de administración oral en el hombre ha sido bien caracterizada. Timolol administrado oralmente es rápida y casi completamente absorbido (~90% de disponibilidad). Las concentraciones de timolol detectables en plasma se producen dentro de la hora y media de la administración y el pico de concentración se produce a las aproximadamente 1 a 2 horas luego de la administración.

La aparente vida media de eliminación de timolol en plasma es 4 horas. La vida media esencialmente no tiene cambios en pacientes con insuficiencia renal moderada. Timolol es metabolizado parcialmente en el hígado y junto con sus metabolitos es excretado por vía renal. Luego de la administración oral timolol está sujeto a un moderado metabolismo de primer paso (~50%). Solo una pequeña cantidad de droga

M


GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 5012
38

5730



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

sin cambios aparece en la orina junto con sus metabolitos luego de la administración oral.

Estudios de carcinogenicidad y genotoxicidad

Bimatoprost fue no carcinogénico tanto en ratones como en ratas cuando fue administrado por sonda oral en dosis de hasta 2 mg/kg/día y 1 mg/kg/día respectivamente durante 104 semanas (Estudio 053/984511; Estudio ALG 058/984512) obteniéndose valores de AUC aproximadamente 1300 y 2000 veces mayores que los valores resultantes en humanos en regímenes de combinación de bimatoprost 0,03% y timolol 0,5%.

En un estudio de 2 años con timolol maleato administrado oralmente a ratas, hubo un incremento significativo en la incidencia de feocromocitomas adrenales en ratas macho a las cuales se les administró 300 mg/kg/día. Esta dosis fue aproximadamente 510.000 veces la dosis diaria de bimatoprost 0,03% y timolol 0,5% en humanos.

Ni bimatoprost ni timolol maleato son considerados de riesgo genotóxico, basado en resultados de una batería de tests de genotoxicidad integral. Bimatoprost no fue mutagénico o clastogénico en el test de Ames, en el test de linfoma de ratón o en los tests in vivo de micronúcleo de ratón (Estudio G95BN52.503003; Estudio G95BN52.702005; Estudio 19471-0-455). Timolol maleato careció de potencial mutagénico cuando fue testeado in vivo (ratón) en test de micronúcleo y ensayo citogenético (dosis de hasta 800 mg/kg) e in vitro en un ensayo de transformación de células neoplásicas (hasta 100 µg/ml). En tests de Ames, las más altas concentraciones de timolol empleadas, 5.000 o 10.000 µg/placa fueron asociadas con aumentos estadísticamente significativos de los revertientes observados con la cepa de análisis TA 100 (en siete ensayos replicados) aunque no en las restantes tres cepas. En los ensayos con la cepa de análisis TA 100, no se observó ninguna relación consistente de respuesta a la dosis, ni tampoco la relación de la prueba con los revertientes control llegó a 2. Usualmente la relación de 2 se considera como criterio para una prueba de Ames positiva.

Estudios de fertilidad

En los estudios de fertilidad y desarrollo embrional temprano en ratas, no se observaron efectos relacionados a la droga bimatoprost en dosis de hasta 0,6 mg/kg/día en cuanto a la performance reproductiva en machos y hembras, toxicidad paterna o materna, parámetros de análisis del esperma, parámetros de implantación uterina o viabilidad embrionaria (Estudio 1801-013). La dosis más alta produjo una C_{max} 160 veces mayor que en humanos a los cuales se administró un régimen clínico combinado de bimatoprost 0,03% y timolol 0,5%. Aunque una AUC_{de} para 0,6 mg/kg/día no fue determinada en este estudio en particular, puede inferirse a partir de los datos de exposición en un estudio de desarrollo embriofetal, como 710 veces el valor en humanos a los cuales se administró un régimen clínico.

Los estudios de reproducción y fertilidad con timolol en ratas no mostraron efectos adversos en la fertilidad de machos o hembras en dosis de hasta 5.100 veces la dosis diaria de bimatoprost 0,03% y timolol 0,5% combinados en humanos.

MM

39
GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

5730



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

POSOLOGIA Y VIA DE ADMINISTRACION

GANFORT UD® es administrado tópicamente en el ojo.

La dosis recomendada en adultos (incluso ancianos) es una gota de GANFORT UD® en el(los) ojos(s) afectado(s) una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche. Debe administrarse en el mismo momento cada día.

Si se saltea una dosis, el tratamiento debe continuar con la dosis siguiente según lo previsto.

La dosis no debe exceder de una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día.

Como con cualquier gota ocular, a fin de reducir la absorción sistémica, se recomienda que el saco lagrimal sea comprimido en el canto medial (oclusión puntal) durante al menos 1 minuto. Esto debe realizarse inmediatamente luego de la instilación de cada gota.

Si se debe usar más de un producto oftálmico tópico, los diferentes productos deben instilarse con un intervalo de al menos 5 minutos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación

Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluso asma bronquial o antecedentes de esta afección, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.

Bradicardia sinusal, síndrome sinusal, bloqueo nodal seno atrial, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con un marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.

ADVERTENCIAS

GANFORT UD® debe ser empleado SOLO PARA USO TOPICO OFTALMICO.

Como otros medicamentos de uso tópico oftálmico, GANFORT UD® puede absorberse en forma sistémica. No se ha observado ningún aumento de la absorción sistémica de los principios activos individuales. Debido al componente beta adrenérgico timolol, pueden producirse reacciones adversas típicas de los agentes beta adrenoceptores bloqueantes sistémicos.

GANFORT UD® debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (ej. uveítis) debido a que la inflamación puede ser exacerbada.

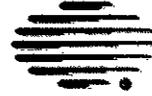
MA


GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8012
AO

5730



137



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Hipertiroidismo: Los agentes bloqueantes beta adrenérgicos también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Trastornos cardíacos: GANFORT UD® debe ser utilizado con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (ej. trastorno cardíaco coronario, angina Prinzmetal y falla cardíaca) e hipotensión. Los pacientes con antecedentes de trastornos cardiovasculares deben ser vigilados en cuanto a signos de empeoramiento de estos trastornos. Debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción, los beta bloqueantes deben ser administrados con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Trastornos vasculares: Pacientes con severas alteraciones/trastornos de la circulación periférica (ej. fenómeno de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Trastorno pulmonar obstructivo: Pacientes con trastorno pulmonar obstructivo de severidad leve a moderada, no deben recibir en general productos conteniendo beta bloqueantes incluyendo GANFORT UD®, sin embargo, si GANFORT UD® es considerado necesario en tales pacientes, debe ser administrado con precaución.

Trastornos corneales: Los beta bloqueantes oftálmicos pueden inducir a sequedad de los ojos. Los pacientes con trastornos corneales deben ser tratados con precaución.

Desprendimiento coroidal: Ha sido reportado desprendimiento coroidal luego de procesos de filtración, con la administración de terapia de supresión acuosa (ej. timolol).

Otros agentes beta bloqueantes: Debe tenerse precaución cuando se utilizan concomitantemente con agentes bloqueantes beta adrenérgicos debido al potencial de efectos aditivos en el bloqueo beta sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser cuidadosamente observada. El uso de dos agentes bloqueantes beta adrenérgicos tópicos no es recomendado.

Anestesia quirúrgica: Los beta bloqueantes oftálmicos pueden perjudicar la taquicardia compensatoria e incrementar el riesgo de hipotensión cuando se utilizan junto con anestésicos. El anestesista debe ser informado si el paciente está utilizando GANFORT UD®.

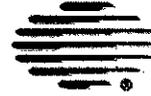
Se informaron reacciones cardíacas y respiratorias, incluso raramente muerte debido a broncoespasmo o asociada a falla cardíaca.

Diabetes Mellitus: Los agentes bloqueantes beta adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes que presentan hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente los que padecen de diabetes lábil), dado que los agentes

MA

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9012

5730



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

bloqueantes de receptores beta adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Anafilaxis: Mientras reciben betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o de reacción anafiláctica severa a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos al desafío repetido con tales alérgenos. Tales pacientes, puede que no respondan a la dosis habitual de epinefrina utilizada para tratar las reacciones anafilácticas.

Se ha informado que GANFORT UD® causa cambios en los tejidos pigmentados. Los cambios pigmentarios más frecuentemente reportados han sido aumento de la pigmentación de la piel periocular y oscurecimiento de las pestañas. La pigmentación del tejido periorbital ha sido reportada como reversible en algunos pacientes. Potencialmente puede ocurrir crecimiento de pelo en áreas en las cuales GANFORT UD® tome contacto repetidamente con la superficie de la piel. En consecuencia, es importante aplicar GANFORT UD® tal como se indica y evitar que el producto se desplace hacia las mejillas u otras áreas de piel.

El incremento en la pigmentación del iris ha sido reportado luego del tratamiento con GANFORT®. Antes de iniciar el tratamiento se deberá informar a los pacientes la posibilidad de un aumento de la pigmentación del iris el cual puede ser permanente.

El cambio en la pigmentación es debido al incremento del contenido de melanina en los melanocitos más que a un incremento en el número de melanocitos. Los efectos a largo plazo del incremento de la pigmentación del iris no son conocidos. El cambio en el color del iris ocurre lentamente y puede no ser advertido en meses o hasta años. Ni nevus ni pecas del iris parecen ser afectados por el tratamiento.

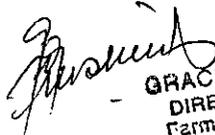
Se han reportado casos de edema macular, incluso edema macular cistoide, durante el tratamiento con GANFORT®. GANFORT UD® debe ser utilizado con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudo afáquicos con ruptura de cápsula posterior del lente o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (por ejemplo cirugía intraocular, oclusiones de la vena retinal, trastorno inflamatorio ocular y retinopatía diabética).

En estudios con solución oftálmica de bimatoprost 0,03% en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular ha sido observado que una frecuencia de exposición del ojo a más de una dosis de bimatoprost diaria puede reducir el efecto de disminución de la presión intraocular. Los pacientes que utilizan solución oftálmica de bimatoprost con otros análogos de prostaglandina deben ser monitoreados en cuanto a su presión intraocular.

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

Las lentes de contacto deben ser retiradas antes de la aplicación de GANFORT UD®, dejando al menos un intervalo de 15 minutos luego de la instilación antes de volverlas a colocarlas. Debe evitarse el contacto con las lentes de contacto blandas.

MN


GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.N. 8912
42

5730



139



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

PRECAUCIONES:

Generales:

Uso de lentes de contacto

No aplicar GANFORT UD® con lentes de contacto colocadas. Esperar por lo menos 15 minutos después de cada aplicación antes de volver a colocar las lentes de contacto. (Ver Advertencias).

Los pacientes deben ser instruidos acerca de evitar el contacto de la punta del envase unidosis con el ojo u otras estructuras en los alrededores para evitar lesión ocular y contaminación de las gotas.

Cada envase unidosis es para un solo tratamiento en el/los ojo(s) afectado(s). Descartar cualquier remanente de la solución en el envase unidosis inmediatamente después de su uso.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

GANFORT UD® tiene una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Al igual que con todas las medicaciones oculares, si se produce visión borrosa transitoria durante la instilación, el paciente deberá esperar hasta que se aclare su visión antes de conducir o de utilizar máquinas.

Uso en la insuficiencia renal y hepática:

GANFORT UD® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Por lo tanto, deberá aplicarse con precaución en el tratamiento de tales pacientes.

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia de GANFORT UD® no ha sido demostrada en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

No han sido observadas diferencias en la seguridad y eficacia entre pacientes ancianos y otros pacientes adultos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con GANFORT UD®.

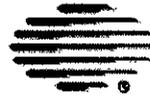
Agentes bloqueantes beta adrenérgicos: Los pacientes que reciben un agente bloqueante beta adrenérgico sistémico (ej. oral o intravenoso) y GANFORT UD® deben ser observados por potenciales efectos aditivos de beta bloqueo ya sea en cuanto a la presión sistémica como a la intraocular.

Anti hipertensivos / glicósidos cardíacos: Potencialmente puede haber efectos aditivos resultando en hipotensión, y/o marcada bradicardia cuando gotas oculares

MW


43
GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8012

5730



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

beta bloqueantes son administradas concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio, anti arrítmicos (incluyendo amiodarona), glicósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina, y otros anti hipertensivos.

Agentes midriáticos: Aunque el timolol tiene poco o nada de efecto en el tamaño de la pupila, ocasionalmente ha sido reportada midriasis cuando el timolol ha sido utilizado con agentes midriáticos tales como adrenalina.

Inhibidores CYP2D6: Ha sido reportado bloqueo beta sistémico potenciado (ej. disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. quinidina, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina [SSRIs]) y timolol.

Embarazo:

No existen datos suficientes sobre el uso de la combinación bimatoprost/timolol en mujeres embarazadas. GANFORT UD® sólo debe ser utilizado durante el embarazo si los beneficios potenciales para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia:

Timolol ha sido detectado en leche humana luego de la administración oral y oftálmica de la droga. Los estudios en ratas han indicado que bimatoprost es excretado en la leche de ratas en período de lactancia.

GANFORT UD® no debe ser utilizado por mujeres que se encuentren en el período de lactancia

REACCIONES ADVERSAS:

El estudio 192024-50 fue un estudio paralelo, multicéntrico, doble ciego, aleatorio, comparando la eficacia y seguridad de GANFORT UD® y GANFORT® en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular y tratados una vez al día durante 3 meses. Un total de 278 y 283 pacientes fueron aleatorizados en grupos de tratamiento para GANFORT UD® y GANFORT® respectivamente.

La tabla 1 presenta los efectos indeseables considerados relacionados al tratamiento que fueron reportados en $\geq 1\%$ de los pacientes durante el tratamiento con GANFORT UD®. La mayoría fueron oculares, leves y ninguno fue serio.

MA

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9912

5730

**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
 Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
 Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
 Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Tabla 1 Resumen de reacciones adversas en estudio 192024-050 en $\geq 1\%$ de los pacientes en el grupo de tratamiento con GANFORT UD®.

| Término preferido según la Clasificación por Órganos y Sistemas | GANFORT UD® N=278 |
|---|----------------------|
| Trastornos oculares | |
| Hiperemia conjuntival | 59 (21,2 %) |
| Prurito ocular | 12 (4,3 %) |
| Ojo seco | 9 (3,2 %) |
| Queratitis punctata | 8 (2,9 %) |
| Dolor ocular | 7 (2,5 %) |
| Sensación de cuerpo extraño en los ojos | 6 (2,2 %) |
| Irritación ocular | 6 (2,2 %) |
| Crecimiento de las pestañas | 4 (1,4 %) |
| Incremento del lagrimeo | 4 (1,4 %) |
| Irritación conjuntival | 4 (1,4 %) |
| Fotofobia | 3 (1,1 %) |
| Eritema del párpado | 3 (1,1 %) |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Dolor de cabeza | 4 (1,4 %) |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos | |
| Hiperpigmentación de la piel (periocular) | 11 (4,0 %) |

La tabla 2 presenta las reacciones adversas con tasas de incidencia $< 1\%$

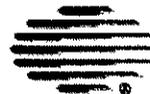
Tabla 2 Resumen de reacciones adversas en estudio 192024-050 en $< 1\%$ de los pacientes en el grupo de tratamiento con GANFORT UD®.

| Término preferido según la Clasificación por Órganos y Sistemas | GANFORT UD® N=278 |
|--|----------------------|
| Trastornos oculares | |
| Prurito ocular | 2 (0,7 %) |
| Sensación anormal en el ojo | 2 (0,7 %) |
| Decoloración de las pestañas (oscurecimiento) | 1 (0,4 %) |
| Edema de párpado | 1 (0,4 %) |
| Astenopia | 1 (0,4 %) |
| Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración | |
| Fatiga | 2 (0,7 %) |

M



5730



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Reacciones adversas adicionales

Las reacciones adversas adicionales listadas abajo han sido reportadas con las sustancias activas bimatoprost y timolol y pueden potencialmente ocurrir con GANFORT UD®:

Bimatoprost 0.03% unidosis (para uso oftálmico)

Trastornos oculares

Edema conjuntival, crecimiento anormal de pelo, hiperpigmentación del iris, visión borrosa.

Timolol (para uso oftálmico)

Trastornos oculares

Blefaritis, desprendimiento coroidal luego de cirugía de filtración, edema macular cistoide, sensibilidad corneal disminuida, diplopía, descarga ocular, pseudopenfigoide, ptosis, cambios refractivos, signos y síntomas de irritación ocular incluyendo conjuntivitis y queratitis.

Trastornos cardíacos

Arritmia, bloqueo atrioventricular, bradicardia, arresto cardíaco, falla cardíaca, dolor en el pecho, falla cardíaca congestiva, edema, bloqueo cardíaco, palpitaciones, edema pulmonar, empeoramiento de angina de pecho.

Trastornos del oído y laberinto

Tinnitus

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal, anorexia, diarrea, boca seca, disgeusia, dispepsis, náusea, vómitos.

Trastornos generales y del sitio de administración

Astenia/fatiga

Trastornos del sistema inmune

Reacciones alérgicas sistémicas incluyendo anafilaxis, angioedema, rash localizado y generalizado, prurito, urticaria, lupus eritematoso sistémico.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Hipoglicemia

Trastornos de tejido conectivo y musculoesquelético

Mialgia.

Sistema nervioso central

Isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, aumento de los signos y síntomas, de miastenia gravis, parestesia, síncope.

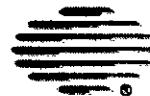
Trastornos psiquiátricos

Cambios en el comportamiento y alteraciones psíquicas incluyendo ansiedad, confusión, depresión, desorientación, alucinaciones, insomnio, nerviosismo, pérdida de memoria, somnolencia, pesadillas.

PM

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.N. 8912

5730



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Sistema reproductivo y trastornos mamarios

Disminución de la libido, enfermedad de Peyronie, fibrosis retroperitoneal, disfunción sexual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con trastorno broncoespástico preexistente, tos, disnea, congestión nasal, falla respiratoria, infección de las vías respiratorias superiores).

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Alopecia, exacerbación de la psoriasis, rash psoriasiforme, rash en la piel.

Trastornos vasculares

Claudicación, pies y manos frías, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

SOBREDOSIS

No existe información disponible en cuanto a la sobredosis con GANFORT UD® en humanos. En caso que se produzca una sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. La permeabilidad de las vías aéreas debe mantenerse.

Ha habido reportes de sobredosis accidental con solución oftálmica de timolol resultando en efectos sistémicos similares a aquellos observados con agentes beta bloqueantes adrenérgicos sistémicos tales como mareos, dolor de cabeza, dificultad para respirar, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, y paro cardíaco. Un estudio de hemodiálisis in vitro utilizando timolol marcado con C14 agregado a plasma humano o sangre entera demostró que el timolol fue correctamente dializado de esos fluidos, sin embargo, un estudio de pacientes con falla renal demostró que el timolol no se dializó correctamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658-7777; 4654-6648

PRESENTACION

Envases de 5, 30 ó 90 envases unidosis conteniendo cada uno de ellos 0,4 ml de solución oftálmica.

Conservación:

GANFORT UD® debe almacenarse a temperatura entre 15° y 30°C. Proteger de la luz. Descartar el envase unidosis abierto, inmediatamente después de su uso.

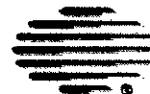
MA

47

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9312



5730



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE: 0-800-999-6300

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 53.639

Elaborado por Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road – Westport – Co. Mayo – Ireland

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR)
Director Técnico: Graciela Mosteirín - Farmacéutica

Fecha de última revisión del prospecto:

1/10

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9312