



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-46425871-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-46425871-APN-DGA#ANMAT 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 nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GANFORT – GANFORT UD / BIMATOPROST – TIMOLOL (COMO MALEATO) Forma farmacéutica y concentración: GOTAS OFTÁLMICAS / BIMATOPROST 0.03 g / 100 ml – TIMOLOL 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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GANFORT – GANFORT UD / BIMATOPROST – TIMOLOL (COMO MALEATO) Forma farmacéutica y concentración: GOTAS OFTÁLMICAS / BIMATOPROST 0.03 g / 100 ml – TIMOLOL 0.5 g / 100 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-68002279-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-68001288-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.639, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-46425871-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.23 16:24:14 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.23 16:24:16 -0300'

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

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_{2α} (PGF_{2α}).

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).

Basado en datos de estudios clínicos publicados, sobre el uso de Ganfort en la noche en pacientes demostró perfiles de seguridad y eficacia comparables a los pacientes que siguen el tratamiento en la mañana

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 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

2

[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 prerequisite para su actividad hipotensiva ocular (Cantor et al, 2007, Krauss and Woodward, 2004).

Eliminación

Luego de la administración intravenosa de bimatoprost marcado (3,12 < g/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

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

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.

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) ojo(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.

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.

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

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 anestésista debe ser informado si el paciente está utilizando GANFORT UD[®].

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

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.

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. Debe evitarse el contacto con las lentes de contacto blandas.

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

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.

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 %)

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, secreción ocular

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, 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, 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.

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.

Experiencia post Comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post comercialización de Ganfort UD en la práctica clínica. Debido a que son reportados voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no pueden llevarse a cabo estimaciones respecto a la frecuencia.

Trastornos cardíacos:

Bradycardia.

Trastornos oculares:

Inflamación de los ojos, malestar ocular.

Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo signos o síntomas de dermatitis alérgica, angioedema, alergia ocular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Asma, disnea

Trastornos de la piel Alopecia, decoloración de la piel (periocular)

Trastornos Vasculares

Hipertensión

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.

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: Sergio G. Shiroma. Farmacéutico –

Fecha de última revisión del prospecto:

© 2017 Allergan. Todos los derechos reservados.
Todas las marcas son propiedad de sus respectivos dueños.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-46425871 PROSP GANFORT UD

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.29 10:02:16 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.29 10:02:18 -0300'



PROYECTO DE PROSPECTO

GANFORT®
BIMATOPROST 0,03%
MALEATO DE TIMOLOL equivalente a TIMOLOL 0.5%

Solución oftálmica estéril

Industria Brasileña

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 ml contiene:

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

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

ACCION TERAPEUTICA

Antiglaucomatoso. Reductor de la presión intraocular.
Código ATC: S01 ED51

INDICACIONES

GANFORT® está indicado para reducir la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con hipertensión ocular que no responden adecuadamente a los betabloqueantes tópicos o a análogos a las prostaglandinas.

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

Bimatoprost es un potente agente hipotensor ocular. Es una prostamida sintética, estructuralmente relacionada con la prostaglandina F2α (PGF2α). 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.

IF-2019-47349417-APN-DGA#ANMAT
Sergio Germán Suárez
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

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® no es inferior al que se obtiene con una terapia conjunta de bimatoprost (una vez al día) y timolol (dos veces al día).

Basado en datos de estudios clínicos publicados, sobre el uso de Ganfort en la noche en pacientes demostró perfiles de seguridad y eficacia comparables a los pacientes que siguen el tratamiento en la mañana

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 detección (0,025 ng/ml) 1,5 horas después de la administración. Los valores de la C_{\max} 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)].

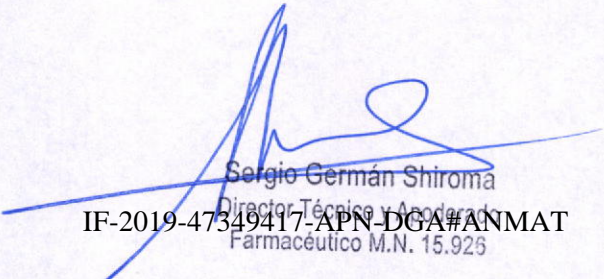
Distribución

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



Sergio Germán Shiroma
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

IF-2019-47349417-APN-DGA#ANMAT

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 glucuronidos 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 mg/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 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).

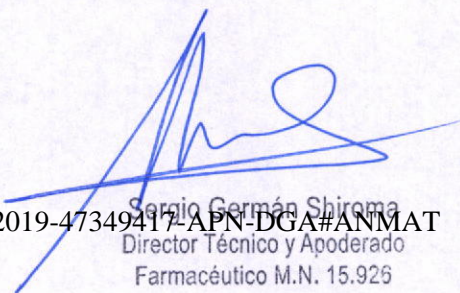
El valor de AUC_{0-24hrs} promedio de 0,0634 ng·hr/ml en las personas de edad avanzada fue, estadísticamente, significativamente más alto que el valor de 0,0218 ng·hr/ml en las personas jóvenes sugiriendo la existencia de un efecto relacionado con la edad. Sin embargo, este hallazgo no es considerado 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.

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



IF-2019-47349417-APN-DGA#ANMAT
Sergio Germán Shirama
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

GANFORT®

Un estudio farmacocinético cruzado (192024-503T) en 17 sujetos sanos fue llevado a cabo para determinar si la combinación de los agentes individuales de GANFORT® puede afectar la absorción sistémica de cada uno de los agentes individuales como si se comparara la absorción en una monoterapia. Los sujetos recibieron una vez al día por la mañana una dosis de cada uno de los componentes de GANFORT®, bimatoprost 0,03% y timolol 0,5% durante 7 días (CSR 192024-503T). Los valores de PK promedio y sus variables asociadas fueron muy similares para el bimatoprost comparando tratamiento de monoterapia con tratamiento de combinación, indicando la ausencia de interacción droga-droga para el bimatoprost. El valor de C_{max} promedio para timolol fue más bajo (alrededor de 29%) para el tratamiento de combinación ($p < 0,05$) comparado con la monoterapia de timolol. Dados los efectos colaterales sistémicos asociados a timolol, esta disminución puede traducirse en una ventaja beneficiosa para la terapia de combinación desde una perspectiva de seguridad sistémica total. No hubo diferencias significativas en la AUC_{0-24hr} o vida media de timolol entre la terapia de combinación y la monoterapia. Las concentraciones de bimatoprost en sangre en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular en dos estudios Koko de seguridad y eficacia fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales, sanos y no hubo acumulación de droga sistémica significativa a lo largo de 12 meses (CSR 192024-108T; CSR 192024-021T/PK-03-230).

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%.

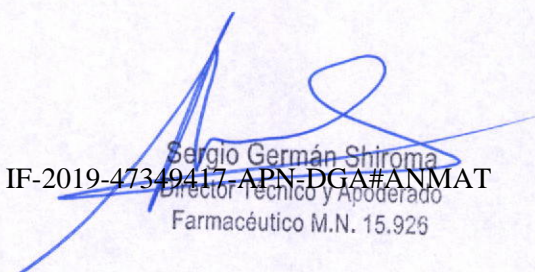
En un estudio de 2 años con timolol maleato administrado oralmente a ratas, hubo un incremento significativo en la incidencia de feocromocitomas adrenales en ratas macho a las cuales se les administró 300 mg/kg/día. Esta dosis fue aproximadamente 510.000 veces la dosis diaria de bimatoprost 0,03% y timolol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


Sergio Germán Shiroma
IF-2019-47349417-APN-DGA#ANMAT
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

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.

POSOLOGIA Y VIA DE ADMINISTRACION

La dosis recomendada en adultos (incluso ancianos) es una gota de GANFORT® en el(los) ojo(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® debe ser empleado SOLO PARA USO TOPICO OFTALMICO.

Como otros medicamentos de uso tópico oftálmico, GANFORT® 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.

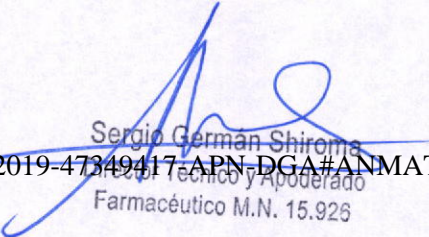
GANFORT® debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (ej. uveítis) debido a que la inflamación puede ser exacerbada.

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

Trastornos cardíacos: GANFORT® 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®,


Sergio Germán Shirone
IF-2019-47349417-APN-DGA#ANMAT
Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

sin embargo, si GANFORT® es considerado necesario en tales pacientes, debe ser administrado con precaución.

Se informaron reacciones cardíacas y respiratorias, incluso muerte debido a broncoespasmo en pacientes con asma y, raramente, muerte en asociación con insuficiencias cardíacas tras la administración de maleato de timolol.

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®.

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

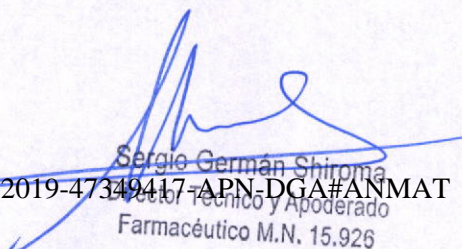
Anafilaxis: Mientras reciben betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o de reacción anafiláctica severa a una variedad de alérgenos puede que no respondan a la dosis habitual de adrenalina utilizada para tratar las reacciones anafilácticas.

Se ha informado que GANFORT® causa cambios en los tejidos pigmentados. Los cambios pigmentarios más frecuentemente reportados han sido aumento de la pigmentación de la piel periorcular 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® tome contacto repetidamente con la superficie de la piel. En consecuencia, es importante aplicar GANFORT® 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 nevos 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® 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


Sergio Germán Shirima
IF-2019-47349417-APN-DGA#ANMAT
Inspector Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

intraocular. Los pacientes que utilizan solución oftálmica de bimatoprost con otros análogos de prostaglandina deben ser monitoreados en cuanto a su presión intraocular.

GANFORT® 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.

El conservante de GANFORT®, cloruro de benzalconio, puede causar irritación ocular.

PRECAUCIONES:

Generales:

Uso de lentes de contacto

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

Se sabe que el cloruro de benzalconio altera el color de las lentes de contacto blandas. Debe evitarse el contacto con las lentes de contacto blandas.

Los pacientes deben ser instruidos acerca de evitar el contacto del inserto del frasco gotero con el ojo u otras estructuras en los alrededores para evitar lesión ocular y contaminación de las gotas.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas GANFORT® 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® 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® 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.

Agentes bloqueantes beta adrenérgicos: Los pacientes

que reciben un agente bloqueante beta adrenérgico sistémico (ej. oral o intravenoso) y GANFORT® 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 beta bloqueantes son administradas concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio, anti arrítmicos (incluyendo amiodarona), glicósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina, y otros antihipertensivos.

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

REACCIONES ADVERSAS:

En los estudios clínicos pivotaes 192024-018T y 192024-021T con GANFORT®, la mayoría de las reacciones adversas fueron transitorias y no comúnmente de tal severidad que requirieran la discontinuación del tratamiento. Los eventos adversos fueron codificados utilizando el diccionario COSTART disponible en el momento del estudio. Las tablas siguientes presentan en conjunto los datos de 12 meses de los estudios pivotaes y reflejan las reacciones tal como fueron reportadas. Los eventos adversos están clasificados de acuerdo a la clase de órgano según MedDRA en el orden internacionalmente acordado.

Resumen de eventos adversos en estudios 192024-018T y 192024-021T en $\geq 1\%$ de los pacientes en el grupo de tratamiento con GANFORT® (datos de 12 meses en conjunto).

Clase de Órgano	GANFORT® N=533
Trastornos oculares	
Hiperemia conjuntival	146 (27.4%)
Sensación de quemazón en el ojo	45 (8.4%)
Crecimiento de las pestañas	39 (7.3%)
Prurito ocular	35 (6.6%)
Queratitis punctata superficial	35 (6.6%)
Sequedad ocular	25 (4.7%)
Sensación de cuerpo extraño	21 (3.9%)
Pigmentación bleferral	17 (3.2%)
Fotofobia	17 (3.2%)
Sensación de picazón ocular	16 (3.0%)
Empeoramiento de agudeza visual	16 (3.0%)

IF-2019-47349417-APN-DGA#ANMAT
 Director Técnico y Apoderado
 Farmacéutico M.N. 15.926

Eritema del párpado	14 (2.6%)
Dolor ocular	14 (2.6%)
Erosión corneal	13 (2.4%)
Alteración de la visión	12 (2.3%)
Blefaritis	9 (1.7%)
Descarga ocular	7 (1.3%)
Edema de párpado	7 (1.3%)
Irritación ocular	7 (1.3%)
Epifora	6 (1.1%)
Prurito en los párpados	6 (1.1%)
Trastornos de la piel y tejidos subcutaneos	
Hirsutismo	6 (1.1%)
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	15 (2.8%)
Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos	
Rinitis	6 (1.1%)

Resumen de eventos adversos en estudios 192024-018T y 192024-021T en < 1% de los pacientes en el grupo de tratamiento con GANFORT® (datos de 12 meses en conjunto).

Clase de órgano	GANFORT® - N=533
Trastornos oculares	
Edema conjuntival	4 (0.8%)
Dolor palpebral	4 (0.8%)
Iritis	4 (0.8%)
Triquiiasis	4 (0.8%)
Astenofobia	2 (0.4%)

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®:

Bimatoprost 0.03% multidosis (para uso oftálmico)

Trastornos oculares
Astenopia oscurecimiento de las pestañas, Iritis.
Trastornos gastrointestinales

Nausea
Trastornos del sistema nervioso central
Mareos

Timolol (para uso oftálmico)

Trastornos oculares

Desprendimiento coroidal luego de cirugía de filtración, sensibilidad corneal disminuida, diplopía, pseudopenfigoide, ptosis, cambios refractivos, signos y síntomas de irritación ocular incluyendo conjuntivitis y queratitis.

Trastornos cardíacos

Arritmia, bloqueo atrioventricular, , 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, dispepsis, náusea, vómitos.

Trastornos generales y del sitio de administración

Astenia/

Trastornos del sistema inmune

Reacciones alérgicas sistémicas incluyendo anafilaxis, lupus eritematoso sistémico.

Trastornos de metabolismo

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, , nerviosismo, pérdida de memoria, somnolencia,.

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

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

Trastornos vasculares

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

Experiencia post comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post comercialización de GANFORT® en la práctica clínica. Debido a que son reportados voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no pueden llevarse a cabo estimaciones respecto a la frecuencia.

Trastornos cardiacos:

Bradicardia

Trastornos oculares

Edema macular cistoide, inflamación de los ojos profundización del surco palpebral (enofalmo), hiperpigmentación del iris, visión borrosa, malestar ocular.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Fatiga



Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de dermatitis alérgica, angioedema y alergia ocular.

Trasntornos del sistema nervioso central

Mareo, disgeusia

Desordenes psiquiátricos

Insomnio, pesadillas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Asma, disnea

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos

Alopecia, Hiperpigmentación de la piel (periocular), decoloración de la piel (periocular).

Trastornos vasculares

Hipertensión

SOBREDOSIS

No existe información disponible en cuanto a la sobredosis con GANFORT® 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 arresto 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

Envase conteniendo 3 ml

Conservación:

El producto no requiere condiciones especiales de conservación.

Mantener en su envase original a temperatura ambiente de 25°

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°: 53639

IF-2019-47349417-APN-DGA#ANMAT

Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926




Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA Avenida Guarulhos 3272 – Guarulhos, Sao Paulo, Brasil Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A. Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR)

Director Técnico: Sergio G. Shiroma

Fecha de última revisión del prospecto:

Leyenda legal: © 2017 Allergan. Todos los derechos reservados.

Todas las marcas son propiedad de sus respectivos dueños.


Sergio G. Shiroma
IF-2019-47349417-APN-DGA#ANMAT
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-46425871 PROSP GANFORT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.29 10:00:09 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.29 10:00:12 -0300'