



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº **13429**

BUENOS AIRES, **12 DIC 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013360-16-8 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 y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LUMIGAN - LUMIGAN RC / BIMATOPROST, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA, BIMATOPROST 0,03% - BIMATOPROST 0,01%, aprobada por Certificado Nº 49.672.

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 Nº: 5904/96.

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

GP

No

✓



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° = 13429

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la
Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de
2015.

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 LUMIGAN - LUMIGAN RC /
BIMATOPROST, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION
OFTÁLMICA, BIMATOPROST 0,03% - BIMATOPROST 0,01%, aprobada
por Certificado N° 49.672 y Disposición N° 2646/01, propiedad de la
firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., cuyos textos
constan de fojas 156 a 158 y 72 a 74, para los rótulos y de fojas 159 a
194 y 102 a 128, para los prospectos.

PH

1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº **13429**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2646/01 los rótulos autorizados por las fojas 156 y 72 y prospectos autorizados por las fojas 159 a 170 y 102 a 110, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - 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 Nº 49.672 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - 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 adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013360-16-8

DISPOSICIÓN Nº

Jfs: *fw*

13429

[Signature]
Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **13429** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.672 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: LUMIGAN - LUMIGAN RC / BIMATOPROST, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA, BIMATOPROST 0,03% - BIMATOPROST 0,01%.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2646/01.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003414-01-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.-	Anexo de Disposición N° 1990/15 (prospectos) 0404/05 (rótulos, prospectos)	Rótulos de fs. 156 a 158 y 72 a 74, corresponde desglosar fs. 156 y 72. Prospectos de fs. 159 a 194 y 102 a 128, corresponde desglosar de fs. 159 a 170 y 102 a 110.-

MA

✓



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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


El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.672 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....**12 DIC 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-013360-16-8

DISPOSICIÓN N° **13429**

Jfs M


DR. ROBERTO LEUZI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

LP



173429



12 DIC 2016

PROYECTO DE PROSPECTO
LUMIGAN® RC
BIMATOPROST 0,01%
Solución oftálmica

Industria Brasileña

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 ml contiene:

Bimatoprost | 0,010 g

Excipientes. Cloruro de benzalconio, Cloruro de sodio, Fosfato dibásico de sodio heptahidratado, Ácido cítrico monohidrato, Ácido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH y Agua purificada c.s.p 100 ml.

ACCION TERAPEUTICA

Antiglaucomatoso. Reductor de la presión intraocular.

Código ATC: S01E E03.

INDICACIONES

LUMIGAN® RC (bimatoprost, solución oftálmica) es un análogo de prostaglandina indicado para la disminución de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con hipertensión ocular.

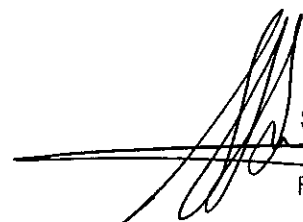
CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción (Farmacodinamia):

LUMIGAN® RC es un agente antiglaucomatoso cuyo principio activo, bimatoprost, es una prostamida, análogo sintético de la prostaglandina F2a (PGF2a) con potente actividad hipotensora ocular.

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 (Reporte de estudio 192024-011; Brubaker, et al, 2001; Christiansen et al, 2004, 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).

1/10


Sergio Germán Shiroma
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15.923



193429



Farmacocinética:

Absorción y exposición sistémica a la droga:

Bimatoprost penetra bien in vitro la córnea y la esclera humana. El coeficiente de permeabilidad corneal promedio fue $3,24 \times 10^{-6}$ cm/seg. Bimatoprost penetró el tejido escleral humano mejor que el tejido corneal con un coeficiente promedio de permeabilidad escleral de $14,5 \times 10^{-6}$ cm/seg (Reporte de estudio PK 1993-078). Luego de la administración ocular, la exposición sistémica de bimatoprost es muy baja sin acumulación a lo largo del tiempo.

Luego de la administración 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 disminuyeron por debajo del límite de detección (0,025 ng/ml) dentro de las 1,5 horas después de la administración.

Los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ 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 una concentración estacionaria de la droga fue alcanzada durante la primera semana de aplicación ocular (Reportes de estudio 192924-006 y PK-98-119).

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 a 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 aquellas observadas en sujetos sanos normales y no se produjo acumulación sistémica significativa de la droga con el transcurso del tiempo.

El metabolito C-1 ácido (AGN 191522) fue típicamente no medible en muestras de sangre de esos estudios (Reportes de estudios 192024-008, 192024-009, PK-00-038, y PK-00-039).

Distribución:

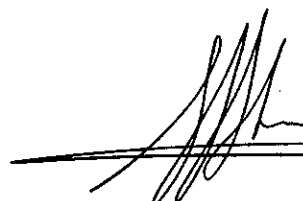
El bimatoprost se distribuye en los tejidos orgánicos alcanzando un volumen de distribución en el estado estacionario de 0.67 l/kg. En la sangre humana, el bimatoprost reside principalmente en el plasma (Reportes de estudios 192024-005 y PK-99-001). El bimatoprost se unió a proteínas plasmáticas humanas 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 mg/ml lo cual también fue independiente de la concentración (Reportes de estudios PK-98-126, PK-99-045 y PK 99-121).

Metabolismo:

El bimatoprost no es ampliamente metabolizado en el ojo humano (Reporte de 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-desetilación y desamidación para formar diferentes metabolitos.

MW


Sergio Germán Shiroma
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15.923



0342



Los conjugados glucurónidos del bimatoprost son los metabolitos más abundantes excretados en orina y heces (Reportes de estudios PK-95-013; PK-97-004; PK-99-037; PK-99-113 y PK-99-047). Hay evidencia que la hidrólisis del bimatoprost a ácido libre no es un prerrequisito para su actividad hipotensiva ocular (Krauss and Woodward, 2004; Cantor et al, 2007).

Los efectos del tratamiento con bimatoprost en las enzimas hepáticas metabolizadoras de drogas fueron investigados en ratas y monos luego de un mes de administración diaria intravenosa. Las exposiciones sistémicas a la droga fueron al menos 4.000 veces mayores que aquellas observadas en humanos luego de la administración oftálmica una vez al día. Se encontró que el bimatoprost no tiene efectos significativos en ninguna de las actividades enzimáticas microsomales hepáticas en monos cynomolgus. En ratas hembra, fue observado un incremento de la actividad de la UDP-glucuronosil transferasa. En ratas macho, solo fue descubierta una reducción marginal en la tasa de 16b-hidroxilación de testosterona. No es esperable que ninguna de estas observaciones tengan consecuencias clínicamente significativas en humanos (Reporte de estudio PK-99-100).

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 1,50l/hr/kg (Reportes de estudios 192024-005 y 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 (Reportes de estudios 192024-005 y PK-99-001).

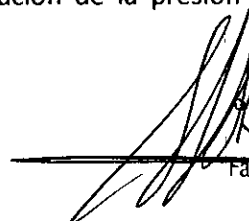
Estudios clínicos:

En un estudio doble ciego, de 5 días, en ambos ojos, fase 2, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, LUMIGAN® fue comparado con bimatoprost en concentraciones en un rango desde 0,01% a 0,02% en una nueva formulación que contiene 200 ppm de cloruro de benzalconio (LUMIGAN® 0,03% contiene 50 ppm de cloruro de benzalconio).

El objetivo de este estudio fue determinar si las formulaciones ensayadas podían lograr el mismo control de la presión intraocular reduciendo además los eventos adversos en comparación con LUMIGAN®. En este estudio, bimatoprost 0,01% (200 ppm de cloruro de benzalconio) no mostró diferencias clínicas relevantes en cuanto a reducción de la presión intraocular y mejora de la seguridad/tolerabilidad comparado con LUMIGAN® siendo ésta concentración seleccionada para mas evaluación (Reporte de estudio 192024-030).

En un estudio pivotal de 12 meses, LUMIGAN® RC gotas oftálmicas en solución, una vez al día (bimatoprost 0,01%) mostró ser una terapia efectiva para la disminución de la presión intraocular.

170


Sergio Germán Shiroma
Director Técnico
Farmaceutico M.N. 15.993



13429



Bimatoprost 0,01% no fue inferior a LUMIGAN®, ya que, el límite superior de CIs (95% o 97,5% de acuerdo al procedimiento de Hochberg) de la diferencia entre tratamientos en cuanto a presión intraocular promedio estuvo dentro de un margen de 1,50 mm Hg en todos los puntos de tiempo (17/17). Ambos tratamientos mostraron reducciones promedio estadística y clínicamente significativas de la presión intraocular basal en todos los puntos de tiempo de seguimiento ($p < 0,001$). Los cambios promedio de la presión intraocular basal se encontraron en un rango entre -5,2 a -7,8 mm Hg para bimatoprost 0,01% y entre -5,6 y -8,0 mm Hg para LUMIGAN®. En cualquier visita, los valores de presión intraocular diurna para bimatoprost 0,01%, medidos a lo largo de los 12 meses del período de estudio, difirieron en no más de 1,1 mm Hg a lo largo del día y en ningún caso fueron mayores que 17,9 mm Hg (Reporte de estudio 192024-031).

En un estudio de seguridad y eficacia de bimatoprost 0,01% solución oftálmica administrado 1 vez al día, durante 1 mes, controlado por vehículo, con grupo paralelo, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular cuya presión intraocular fue previamente controlada con latanoprost 0,005%, el bimatoprost 0,01% redujo significativamente la presión intraocular con respecto al valor basal de los tratados con latanoprost siendo este cambio superior al vehículo en todos los puntos de tiempo. Además, la diferencia entre grupos correspondiente al cambio en el pico promedio en hiperemia macroscópica del valor basal de los pacientes tratados con latanoprost fue menor a grado 0,5 cumpliendo el criterio de no inferioridad pre-especificado, siendo, de este modo, bimatoprost 0,01% no inferior al vehículo (Reporte de estudio 192024-035). El perfil de seguridad indica que ambos tratamientos fueron bien tolerados.

POSOLOGIA Y VIA DE ADMINISTRACION

Producto para administración tópica oftálmica.

La dosis recomendada es una gota en el/los ojo/s afectado/s una vez al día, preferentemente por la noche.

Forma de administración: Inclinar hacia abajo el frasco gotero y apretando suavemente, instilar la dosis en la conjuntiva.

La dosis de LUMIGAN® RC no debe exceder una dosis única diaria, pues ha sido demostrado que la administración más frecuente puede reducir el efecto de disminución de la presión intraocular.


LUMIGAN® RC puede ser administrado concomitantemente con otros productos oftálmicos tópicos para reducir la presión intraocular. Si se utiliza más de un producto oftálmico tópico, los mismos deben ser administrados respetándose un intervalo de por lo menos 5 minutos entre la administración de los medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

LUMIGAN® RC está contraindicado en pacientes alérgicos al bimatoprost o a cualquier otro componente de la formulación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

M


Sergio Germán Shiroma
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15.923

Generales:

Ha habido reportes de queratitis bacteriana asociada con el uso de productos oftálmicos de uso tópico en envases multidosis. Estos envases han sido contaminados inadvertidamente por pacientes, quienes en la mayoría de los casos tuvieron una enfermedad corneal concomitante. Los pacientes con una disrupción de la superficie epitelial ocular tienen un riesgo mayor de desarrollar queratitis bacteriana. Los pacientes deben ser instruidos acerca de evitar que el gotero del frasco tome contacto con el ojo o estructuras adyacentes, a fin de evitar la lesión del ojo y la contaminación de la solución.

La presencia de edema macular, incluyendo edema macular cistoide, ha sido reportada raramente durante el tratamiento con LUMIGAN® 0,03%. Por lo tanto, la nueva formulación de bimatoprost 0,01% debe ser usada con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudoafáquicos con una cápsula posterior del lente rasgado, o en pacientes con factores de riesgo conocido de edema macular (por ejemplo cirugía intraocular, oclusiones de la vena retinal, trastorno inflamatorio ocular y retinopatía diabética).

Aumento en la pigmentación del iris ha ocurrido cuando ha sido administrado bimatoprost en solución. Los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de un incremento de la pigmentación marrón del iris el cual puede llegar a 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. Los cambios en la coloración del iris con la administración oftálmica de bimatoprost pueden no ser advertidos en meses o hasta años. Ni nevos ni pecas del iris parecen ser afectados por el tratamiento. Se ha informado que la solución oftálmica de bimatoprost causa cambios en los tejidos pigmentados.

Cuando LUMIGAN® 0,03% fue instilado directamente en el ojo (para el tratamiento de la elevada presión intraocular), los cambios pigmentarios más frecuentemente reportados han sido, incremento de la pigmentación del tejido periorbital (parpado), pestañas e iris (Reportes de estudios 192024-008 y 192024-009). La pigmentación del tejido periorbital ha sido reportada como reversible en algunos pacientes.

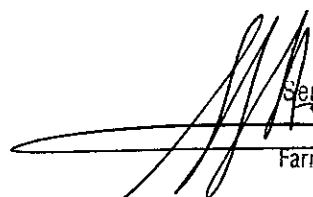
Potencialmente puede ocurrir crecimiento de pelo en áreas en las cuales LUMIGAN® RC tome contacto repetidamente con la superficie de la piel. En consecuencia, es importante aplicar LUMIGAN® RC tal como se indica y evitar que el producto se desplace hacia las mejillas u otras áreas de piel.

LUMIGAN® RC contiene el conservante cloruro de benzalconio el cual puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas y causar su decoloración. Los pacientes que utilizan lentes de contacto blandas (hidrofilicas) deben ser instruidos acerca de remover las lentes de contacto previamente a la administración de LUMIGAN® RC y esperar al menos 15 minutos luego de la administración para reinsertárselas nuevamente.

Antes que el tratamiento sea iniciado, los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de crecimiento de las pestañas ya que esto ha sido observado durante el tratamiento con análogos de prostaglandina incluyendo LUMIGAN® (Reportes de estudios 192024-008, 192024-009, 192024-014 y MM-HTL-001).

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

/M



Sergio Germán Shiroma
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15.923



473491



En estudios con LUMIGAN® 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 (Reportes de estudios 192024-008 y 192024-009). Los pacientes que utilizan LUMIGAN® con otros análogos de prostaglandina deben ser monitoreados en cuanto a los cambios en su presión intraocular.

El bimatoprost 0,01% debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación intraocular aguda (ej. uveítis).

Interacciones:

No han sido realizados estudios de interacción.

No se han previsto interacciones en humanos dado que las concentraciones sistémicas de bimatoprost son extremadamente bajas (menos de 0,2 ng/ml) después de instilaciones oculares con gotas oftálmicas de bimatoprost 0,03%.

Bimatoprost es biotransformado por múltiples enzimas y vías metabólicas y no ha sido observado ningún efecto sobre las enzimas involucradas en el metabolismo hepático de drogas durante los estudios pre clínicos en ratas y monos (Reporte de estudio PK-99-100).

En estudios clínicos LUMIGAN® 0,03% gotas oftálmicas fue utilizado concomitantemente con diferentes agentes betabloqueantes oftálmicos sin evidencia de interacciones.

El uso concomitante de LUMIGAN® con otros agentes antiglaucomatosos fuera de los beta bloqueantes tópicos, no ha sido estudiado en el tratamiento adyuvante del glaucoma.

Hay un riesgo potencial que el efecto de disminución de la presión intraocular de los análogos de prostaglandina (por ejemplo LUMIGAN®) se reduzca en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular cuando son utilizados con otros análogos de prostaglandina.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis, fertilidad:

Carcinogénesis

Bimatoprost no fue carcinogénico en ratones ni en ratas cuando se administro durante 104 semanas por sonda oral en dosis de hasta 2 mg/kg/día y 1 mg/kg/día respectivamente (al menos 192 y 291 veces la exposición humana recomendada según la medición del área bajo la curva en sangre respectivamente) (Reportes de estudios ALG 053/984511 y ALG 058/984512).

Mutagénesis

Bimatoprost resultó no mutagénico ni clastogénico en el test de Ames, en ensayos de linfoma en ratones, y en ensayos de micronúcleo in vivo en ratones (Reportes de estudios G95BN52.503003, G95BN52.702005 y 19471-0-455OECD).

Teratogénesis

no


Sergio Germán Shiroma
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15.923



Bimatoprost administrado oralmente en dosis de hasta 0,3 o 0,6 mg/kg/día a ratas embarazadas durante los días de gestación 6 a 17 causaron aborto pero no desarrollo de efectos relacionados a la droga. (Reporte de estudio 1801-018). Este efecto también fue observado en ratones recibiendo 0,3 mg/kg/día durante los días de gestación 6 a 15. El nivel de efectos adversos maternos no observables (NOAEL) de bimatoprost fue 0,1 o 0,3 mg/kg/día para ratones o ratas respectivamente. El aborto fue esperado como un efecto farmacológico específico de roedores. La dosis efectiva más baja de 0,3 o 0,6 mg/kg en ratones y ratas respectivamente lograron una exposición sistémica (AUC) que fue al menos 33 o 103 veces más alta respectivamente que la observada en humanos tratados con el régimen clínico previsto (luego de una administración tópica oftálmica de bimatoprost 0,03%).

El tratamiento de ratas hembras F0 administrando 0,3 mg/kg/día (con una exposición sistémica estimada en 41 veces la dosis clínica prevista) o mayor, causó toxicidad materna evidenciada en, duración de la gestación reducida, incremento de la resorción tardía, muerte fetal, mortalidad postnatal y peso del recién nacido reducido (efecto farmacológico específico de los roedores) (Reporte de estudio TX99057/1801-020). No se observaron efectos en el desarrollo postnatal y en la performance de apareamiento de las crías F1 en grupos tratados con dosis tan altas como 0,1 mg/kg/día. Las funciones del neurocomportamiento, los parámetros de seccionamiento de cesareas, y los parámetros de las camadas en ratas F1 no fueron afectados por dosis tan altas como 0,3 mg/kg/día.

Fertilidad

El bimatoprost no impidió la fertilidad en ratas hembras o machos en dosis de hasta 0,6 mg/kg/día. (Al menos 103 veces la exposición humana recomendada según la medición del área bajo la curva en sangre).

Embarazo:

Categoría de riesgo en embarazo: C.

No existen estudios controlados de la administración en mujeres embarazadas.

Considerando que los estudios sobre toxicidad reproductiva en animales no siempre son indicativos de la respuesta humana, LUMIGAN® RC sólo debe ser utilizado en mujeres embarazadas si los beneficios potenciales para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia:

No hay datos que demuestren la excreción de LUMIGAN® RC en la leche humana aun cuando hay estudios en animales que mostraron que la sustancia es excretada en la leche materna. Por lo tanto debe tenerse precaución cuando LUMIGAN® RC es administrado durante la lactancia.

Uso pediátrico:


El uso en pacientes pediátricos no ha sido evaluado y por lo tanto, no es recomendado su uso en niños o adolescentes.

Uso geriátrico:

No han sido observadas diferencias clínicas generales en la seguridad o efectividad entre pacientes ancianos y otros pacientes adultos.

Efectos en la habilidad de conducción y utilizar máquinas:

Mb


Sergio Germán Shiroma
Director Técnico
Farmacéutico M.D. 15.923



40342



Como con cualquier tratamiento ocular, si la visión se torna transitoriamente borrosa luego de la instilación, el paciente debe esperar que su visión retorne a la normalidad antes de conducir o de utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia en estudios clínicos:

En un estudio clínico de 12 meses, de fase 3, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (Reporte de estudio 192024-031), aproximadamente 38% (71/185) de los pacientes tratados con bimatoprost 0,01% gotas oftálmicas en solución experimentaron efectos indeseables considerados como relacionados al tratamiento. El evento adverso relacionado al tratamiento más frecuentemente reportado fue hiperemia conjuntival (mayormente leve, y según se cree de naturaleza no inflamatoria) en el 29% de los pacientes. Aproximadamente 4% (8/188) de los pacientes de la rama del estudio correspondiente a bimatoprost 0,01% discontinuaron el tratamiento debido a algún evento adverso en el estudio de 12 meses, mientras que 1,6% (3/188) discontinuaron el mismo debido a hiperemia conjuntival.

Los siguientes efectos indeseables considerados como relacionados al tratamiento fueron reportados durante el tratamiento con bimatoprost 0,01% gotas oftálmicas (Reporte de estudio 192024-031, 12 meses). La mayoría fueron oculares, leves y ninguno fue serio.

La frecuencia es definida de la siguiente manera:

Muy común ($\geq 1/10$); *Común* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *No común* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *Raro* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *Muy Raro* ($< 1/10.000$).

Trastornos oculares

Muy común: Hiperemia ocular/conjuntival

Común: Irritación ocular, eritema del párpado, prurito ocular, prurito del párpado, crecimiento de las pestañas, queratitis punctata.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: Hipertricosis, hiperpigmentación de la piel

Trastornos generales y en el sitio de administración

Común: Irritación del sitio de instilación.

Experiencia post comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post comercialización de LUMIGAN® RC (Documentos de justificación 2008, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016).

Debido a que el reporte post comercialización es voluntario y de una población de tamaño no determinado, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones.

Trastornos oculares

Dolor ocular, visión borrosa, pigmentación blefaral, hiperpigmentación del iris, cambios periorbitales y en párpado incluyendo profundización del surco palpebral, edema macular, ojo seco, secreción ocular, edema ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos.

Trastornos del sistema inmune

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

MA

Sergio Germán Shu...
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15.928

473429



Trastornos del sistema nervioso
Dolor de cabeza

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Asma, exacerbación del asma, disnea

SOBREDOSIS

No existe reporte de casos de sobredosis en humanos. En caso que se produzca una sobredosis con LUMIGAN® RC el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

Si LUMIGAN® RC es ingerido accidentalmente, las siguientes informaciones pueden ser de utilidad: en estudios de dos semanas de administración oral en ratas y ratones, no se produjo toxicidad con dosis de hasta 100 mg/kg/día. Esta dosis expresada como mg/m², es al menos 70 veces superior que la dosis correspondiente a la ingestión accidental de un envase de bimatoprost 0,03% gotas oftálmicas para un niño de 10 kg.

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

Frasco gotero plástico de 3 ml.

Conservación:

Mantener en el envase original a temperatura ambiente con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C.

No es necesaria la refrigeración.

Una vez abierto el producto, debe ser descartado luego de 142 días de 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°: 49.672

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA, Av Guarulhos 3272 - CEP 07030-000 – Guarulhos – SP – Brasil Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.

Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR) Buenos Aires

Dirección Técnica: Sergio Shiroma

Última revisión autorizada del prospecto: //

© 2016 Allergan. Todos los derechos reservados.

Todas las marcas son propiedad de sus respectivos dueños.

PM

Sergio Germán Shiroma
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15.926

PROYECTO DE PROSPECTO

LUMIGAN®
BIMATOPROST 0,03%
Solución oftálmica

Industria Brasileña

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 ml contiene:

Bimatoprost 0,030 g

Excipientes. Cloruro de benzalconio, Cloruro de sodio, Fosfato dibásico de sodio heptahidratado, Acido cítrico monohidrato, Acido clorhídrico ó Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH y Agua purificada c.s.p 100 ml.

ACCION TERAPEUTICA

Antiglaucomatoso. Reductor de la presión intraocular.

Código ATC: S01E X.

INDICACIONES

LUMIGAN® (bimatoprost, solución oftálmica) está indicado para la disminución de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción:

Bimatoprost es una prostamida, que es un análogo sintético de la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}) con potente actividad hipotensora ocular.

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 (Reporte de estudio 192024-011; Brubaker, et al, 2001; Christiansen et al, 2004, 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).

VA



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

Farmacocinética:**Absorción:**

Bimatoprost penetra bien *in vitro* la córnea humana y la esclera. Luego de la administración de una gota de solución oftálmica al 0,03% una vez al día en ambos ojos a 15 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 en la mayoría de los sujetos. Los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ 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. En pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, 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.

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 a aproximadamente 5 minutos después de la dosis nocturna en el día 0 y a los 3, 6, y 12 meses.

El metabolito C-1 ácido (AGN 191522) fue típicamente no medible en muestras de sangre de esos estudios (Reportes de estudios 192024-008, 192024-009, PK-00-038, y 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 (Reportes de estudios 192024-005 y PK-99-001).

El bimatoprost se unió a proteínas plasmáticas humanas 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 (Reportes de estudios PK-98-126, PK-99-045 y PK 99-121).

Metabolismo:

El bimatoprost no es ampliamente metabolizado en el ojo humano (Reporte de 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 y glucurónidos conjugados, que no son farmacológicamente activos.

Los conjugados glucurónidos del bimatoprost son los metabolitos más abundantes excretados en orina y heces (Reportes de estudios PK-95-013; PK-97-004; PK-99-

/n

037; PK-99-113 y PK-99-047). Hay evidencia que la hidrólisis del bimatoprost a ácido libre no es un prerrequisito para su actividad hipotensiva ocular (Krauss and Woodward, 2004; Cantor et al, 2007).

Los efectos del tratamiento con bimatoprost en las enzimas hepáticas metabolizadoras de drogas fueron investigados en ratas y monos luego de un mes de administración diaria intravenosa. Las exposiciones sistémicas a la droga fueron al menos 4.000 veces mayores que aquellas observadas en humanos luego de la administración oftálmica una vez al día. Se encontró que el bimatoprost no tiene efectos significativos en ninguna de las actividades enzimáticas microsomales hepáticas en monos cynomolgus. En ratas hembra, fue observado un incremento de la actividad de la UDP-glucuronosil transferasa. En ratas macho, solo fue descubierta una reducción marginal en la tasa de 16β -hidroxilación de testosterona. No es esperable que ninguna de estas observaciones tengan consecuencias clínicamente significativas en humanos. (Reporte de estudio PK-99-100).

Eliminación:

Luego de la administración intravenosa de bimatoprost marcado ($3,12 \mu\text{g}/\text{kg}$) a seis individuos sanos, la concentración sanguínea promedio máxima de radiactividad total fue de $14,5 \text{ ng-eq}/\text{ml}$. 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 $12,2 \text{ ng}/\text{ml}$ 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 $0,12 \text{ ng}/\text{ml}$. El clearance sanguíneo total (Clb) de bimatoprost sin cambios fue $1,50 \text{ l/hr}/\text{kg}$ (Reportes de estudios 192024-005 and 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 (Reportes de estudios 192024-005 y PK-99-001).

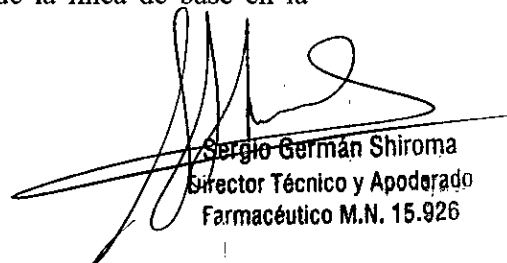
Estudios clínicos:

Estudios de monoterapia fase 3

En 2 estudios de 12 meses de fase 3, la seguridad y eficacia de LUMIGAN[®] en una dosis diaria por la noche, como tratamiento de monoterapia para la presión intraocular elevada fue comparada con LUMIGAN[®] dos veces al día y Timolol 0.5% dos veces al día en 1.198 pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (Reportes de estudios 192024-008 y 192024-009). Dado que ambos estudios fueron idénticos en diseño, sus datos fueron unidos para el análisis (Higginbotham et al, 2002).

LUMIGAN[®] una vez al día fue superior a LUMIGAN[®] dos veces al día y timolol dos veces al día en disminuir la presión intraocular elevada en cada una de las visitas de seguimiento a la hora 0, 2, y 8 durante la totalidad de los 12 meses de duración del estudio. El cambio promedio de la presión intraocular desde la línea de base en la

1/10



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

mañana (08:00) estuvo en el rango de -7,9 a -8,8 mmHg para pacientes con LUMIGAN[®] una vez al día. En cualquier visita durante el período de 12 meses del estudio, la presión intraocular diurna promedio medida difirió en no más de 1,3 mmHg a lo largo del día y nunca fue mayor a 18,0 mmHg.

Extensión de los estudios de monoterapia fase 3

Pacientes de sitios seleccionados de los estudios de fase 3 fueron ingresados en una extensión del estudio el cual fue conducido por hasta 4 años. Un total de 379 pacientes ingresaron en la fase de extensión. En el final de los 2 años de tratamiento (Reporte de estudio 192024-14 mes 24) LUMIGAN[®] una vez al día fue superior a LUMIGAN[®] dos veces al día y Timolol en cuanto a la eficacia en disminuir la presión intraocular en cada visita de seguimiento y en todos los puntos de medición.

En el mes 24, los pacientes en el grupo de LUMIGAN[®] dos veces al día fueron cambiados en forma ciega a la terapia con LUMIGAN[®] una vez al día y fueron referidos como grupo dos veces al día/una vez al día. Los pacientes que originalmente al azar fueron colocados en el grupo LUMIGAN[®] una vez al día o timolol dos veces al día fueron mantenidos con sus respectivas terapias originales y regímenes de tratamiento.

Al final de los 3 años (Reporte de estudio 192024-014 mes 36), LUMIGAN[®] una vez al día mostró eficacia superior al timolol en todos los puntos de tiempo de seguimiento. Adicionalmente, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio promedio de la presión intraocular en la línea de base en la hora 0 en cualquier visita de seguimiento entre pacientes que habían recibido LUMIGAN[®] una vez al día y aquellos que habían cambiado de LUMIGAN[®] dos veces al día a una vez al día.

Al final de los 4 años (Reporte de estudio 192024-014 mes 48), LUMIGAN[®] una vez al día mostró eficacia superior al Timolol dos veces al día.

En un estudio clínico de 6 meses, fase 3b, de LUMIGAN[®] solución oftálmica versus latanoprost, fue observada una reducción estadísticamente superior en el promedio de la presión intraocular en la mañana (rangos entre -7,6 a -8,2 mmHg para bimatoprost contra -6,0 a -7,2 mmHg para latanoprost) en todas las visitas durante el estudio. Además, en todos los puntos de tiempo de seguimiento, los valores promedio de presión intraocular fueron significativamente más bajos con bimatoprost que con latanoprost (Reporte de estudio 192024-019).

Se dispone de una experiencia limitada sobre el uso en pacientes con glaucoma de ángulo abierto con glaucoma pseudoexfoliativo y pigmentario, y en casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico con iridotomía patente.

En los estudios clínicos no se han observado efectos clínicamente relevantes en el pulso cardíaco y presión sanguínea, relacionados al tratamiento.

En pacientes enrolados en los estudios a largo plazo de LUMIGAN[®] que tenían un historial de trastornos hepáticos o ALT/AST y/o bilirrubina anormales en la línea de base, LUMIGAN[®] no tuvo efectos adversos en la función hepática durante 48 meses. Con respecto a los tests de función hepática, la revisión de la totalidad de los datos de

MA

estudios clínicos de LUMIGAN[®] mostró que en una gran mayoría de pacientes los valores se mantuvieron relativamente sin cambios en todos los grupos tratados durante el período del estudio. Cuando al parecer hubo empeoramiento clínicamente relevante, fue posible documentar antecedentes médicos o una medicación concomitante lo cual podría explicar, al menos posiblemente, la anormalidad. Esto sugiere que los pacientes con disfunción hepática previa no tienen un incremento de riesgo de empeoramiento de su trastorno.

Insuficiencia renal

No hay datos específicos para esta población de pacientes y por lo tanto el producto debe ser utilizado con precaución en tales pacientes.

Insuficiencia hepática

LUMIGAN[®] no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa y por lo tanto debe ser utilizado con precaución en tales pacientes.

En pacientes con historial de insuficiencia hepática leve, o ALT, AST y/o bilirrubina anormal en la línea de base, LUMIGAN[®] no tuvo efectos adversos en la función hepática a lo largo de 48 meses [Reportes de estudios 192024-008 y 192024-009 (estudios de fase 3, un año) y 192024-014 (estudios de extensión a fase 3 por hasta 48 meses en total)].

LUMIGAN[®] no ha sido estudiado en pacientes con función respiratoria comprometida y por lo tanto debe usarse con precaución en esos pacientes. En estudios clínicos, en aquellos pacientes con antecedentes de función respiratoria comprometida, no han sido observados efectos adversos respiratorios significativos (Reportes de estudios 192024-008 y 192024-009, 12 meses)

POSOLOGIA Y VIA DE ADMINISTRACION

Producto para administración tópica oftálmica.

La dosis recomendada es una gota en el/los ojo/s afectado/s una vez al día, por la noche.

La dosis de LUMIGAN[®] no debe exceder una dosis única diaria, pues ha sido demostrado que la administración más frecuente puede reducir el efecto de disminución de la presión intraocular.

LUMIGAN[®] puede ser administrado concomitantemente con otros productos oftálmicos tópicos para reducir la hipertensión intraocular. Si se utiliza más de un producto oftálmico, los mismos deben ser administrados respetándose un intervalo de por lo menos 5 minutos entre la administración de los medicamentos.

Forma de administración: Inclinar hacia abajo el frasco gotero y apretando suavemente, instilar la dosis en la conjuntiva.

MA



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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Se ha informado que LUMIGAN® causa cambios en los tejidos pigmentados. Los informes incluyen aumento de la pigmentación, crecimiento de las pestañas e incremento de la pigmentación del iris y tejidos periorbitales (párpados). Estos cambios pueden ser permanentes.

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.

Los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de cambio en el color del iris. El oscurecimiento de la piel del párpado ha sido también reportado en asociación con el uso de LUMIGAN®.

LUMIGAN® puede cambiar gradualmente las pestañas; estos cambios incluyen aumento de la longitud, grosor, oscurecimiento y cantidad.

Potencialmente puede ocurrir crecimiento de pelo en áreas en las cuales LUMIGAN® tome contacto repetidamente con la superficie de la piel. En consecuencia, es importante aplicar LUMIGAN® tal como se indica y evitar que el producto se desplace hacia las mejillas u otras áreas de piel.

Ha habido reportes de queratitis bacteriana asociada con el uso de frascos de dosis múltiple en productos tópicos oftálmicos. Estos frascos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes, quienes en la mayoría de los casos tenían un trastorno ocular concurrente. Los pacientes con una disrupción de la superficie epitelial ocular tienen mayor riesgo de desarrollar queratitis bacteriana.

PRECAUCIONES.

Generales:

Los pacientes pueden desarrollar lentamente un aumento en la pigmentación marrón del iris. Este cambio puede no ser advertido durante varios meses o incluso años (Ver Advertencias).

La pigmentación del tejido periorbital ha sido reportada como reversible en algunos pacientes.

LUMIGAN® debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (ej: uveítis).

MM



Sergio Germán Shiroma
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.928

Se han reportado casos de edema macular, incluso edema macular cistoide, durante el tratamiento con solución oftálmica de bimatoprost. LUMIGAN® 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).

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

En estudios con LUMIGAN® 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 (Reportes del estudio 192024-008 y 192024-009). Los pacientes que utilizan LUMIGAN® con otros análogos de prostaglandina deben ser monitoreados en cuanto a los cambios en su presión intraocular.

LUMIGAN® no ha sido estudiado en pacientes con una obstrucción respiratoria por lo cual debe ser utilizado con precaución en este grupo de pacientes. La prostaglandina F2 α puede tener un efecto broncoconstrictor, no obstante, durante los estudios clínicos no ha sido observado ningún efecto indeseable respiratorio en pacientes con antecedentes de insuficiencia respiratoria.

Efectos en la habilidad de conducción y utilizar máquinas:

Como con cualquier tratamiento ocular, si la visión se torna transitoriamente borrosa luego de la instilación, el paciente debe esperar que su visión retorne a la normalidad antes de conducir o de utilizar maquinarias.

Información para los pacientes:

Con el uso de LUMIGAN®, se han reportado casos de crecimiento y oscurecimiento de las pestañas y oscurecimiento de la piel alrededor de los ojos en algunos pacientes. Estos cambios pueden ser permanentes.

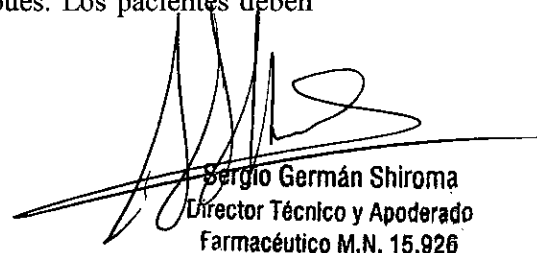
Algunos pacientes pueden desarrollar lentamente oscurecimiento del iris, lo cual puede ser permanente.

Si solamente se trata un ojo, los pacientes deben ser informados de la posibilidad de una diferencia cosmética entre los ojos, en la longitud, oscurecimiento o grosor de las pestañas y/o cambios de color de la piel del párpado o del iris.

Evitar que el gotero del frasco tome contacto con el ojo, estructuras adyacentes, dedos o cualquier otra superficie para evitar la contaminación de la solución por bacterias comunes que pueden causar infecciones oculares.

Las lentes de contacto deben ser retiradas antes de la instilación de LUMIGAN® (bimatoprost) y pueden volver a colocarse 15 minutos después. Los pacientes deben

PA



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

ser advertidos de que el producto contiene cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas.

Si se utiliza más de un medicamento de uso tópico ocular, se debe respetar un intervalo de por lo menos 5 minutos entre las aplicaciones.

Interacciones:

No se han previsto interacciones medicamentosas en humanos dado que las concentraciones sistémicas de bimatoprost son extremadamente bajas (menos de 0,2 ng/ml) después de instilaciones oculares múltiples.

Además, el bimatoprost es transformado por diferentes enzimas y vías metabólicas y no ha sido observado ningún efecto sobre las enzimas involucradas en el metabolismo hepático durante los estudios pre clínicos.

Por este motivo no fueron realizados estudios específicos de interacción medicamentosa con LUMIGAN®.

En estudios clínicos LUMIGAN® 0,03% gotas oftálmicas fue utilizado concomitantemente con diferentes agentes betabloqueantes oftálmicos sin evidencia de interacciones.

Fuera de los beta bloqueantes de uso local, la asociación de LUMIGAN® con otros agentes antiglaucomatosos no ha sido estudiada en el tratamiento del glaucoma.

Hay un riesgo potencial que el efecto de disminución de la presión intraocular de los análogos de prostaglandina (por ejemplo LUMIGAN®) se reduzca en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular cuando son utilizados con otros análogos de prostaglandina.

En los estudios clínicos un efecto de LUMIGAN® al menos parcialmente sinérgico ha sido demostrado en la asociación con los betabloqueantes de uso local.

Carcinógenesis, mutagénesis, impedimento de la fecundidad:

El bimatoprost resultó no mutagénico ni clastogénico en el test de Ames y en ensayos de micronúcleo en ratones y de linfoma en ratones (Reportes de estudios G95BN52.503003, G95BN52.702005 y 19471-0-455OECD).

El bimatoprost no fue carcinogénico ni en ratones ni en ratas cuando se administró por sonda oral en dosis de hasta 2 mg/kg/día y 1 mg/kg/día respectivamente (aproximadamente 192 y 291 veces la exposición máxima recomendada en humanos basada en los niveles de área bajo la curva en sangre luego de la administración tópica oftálmica, respectivamente) durante 104 semanas (Reportes de estudios ALG 053/984511 and ALG 058/984512).

El bimatoprost no impidió la fertilidad en ratas hembras o machos en dosis de hasta 0,6 mg/kg/día. (aproximadamente 103 veces la exposición humana recomendada).

M

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados de la administración de LUMIGAN® a mujeres embarazadas. Considerando que los estudios sobre toxicidad reproductiva en animales no siempre son indicativos de la respuesta humana, LUMIGAN® (bimatoprost) sólo debe ser utilizado durante el embarazo si los beneficios potenciales para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia:

Aún cuando estudios con animales mostraron que el bimatoprost es excretado en la leche, se desconoce si LUMIGAN® es excretado en la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana, debe tenerse precaución cuando LUMIGAN® es administrado a mujeres que se encuentran amamantando.

Uso pediátrico:

El uso en pacientes pediátricos no ha sido evaluado y por lo tanto, no es recomendado su uso en niños o adolescentes.

Uso geriátrico:

No han sido observadas diferencias clínicas generales en la seguridad o efectividad entre pacientes ancianos y otros pacientes adultos.

Insuficiencia hepática o renal:

LUMIGAN® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. En consecuencia, deberá utilizarse con precaución en tales pacientes.

REACCIONES ADVERSAS

Al combinar datos de 12 meses de dos estudios de fase 3 con monoterapia que compararon LUMIGAN® solución oftálmica una vez al día con timolol en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (Reportes de los estudios 192024-008 y 192024-009), los eventos adversos relacionados al tratamiento más frecuentemente reportados fueron: hiperemia conjuntival (principalmente leve y según se cree de naturaleza no inflamatoria) en 45% de los pacientes, crecimiento de las pestañas (43%) y prurito ocular (15%). Menos del 9% de los pacientes discontinuaron debido a algún evento adverso. Estudios extendidos hasta 5 años no indicaron ningún efecto adverso no observado previamente en los estudios de 12 meses (Reporte de los estudios 192024-014 y MM-HTL-001). Los siguientes efectos no deseados fueron reportados durante estudios clínicos de monoterapia con LUMIGAN® solución oftálmica y considerados por Allergan como relacionados al tratamiento. La mayoría fueron oculares, leves a moderados y ninguno fue serio. Los datos están incluidos en la parte del estudio

1/10

correspondiente a LUMIGAN[®] administrado una vez al día, el cual tenía un grupo control de timolol (Reportes de estudios de 12 meses 192024-008, 192024-009, 192024-018T y 192024-021T), obteniéndose un N combinado de 739 pacientes con LUMIGAN[®] y 504 con Timolol.

La frecuencia se define de la siguiente manera:

Muy común ($\geq 1/10$); *Común* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *No común* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *Raro* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *Muy Raro* ($< 1/10.000$).

Trastornos oculares

Muy común: Hiperemia ocular/conjuntival, crecimiento de las pestañas, prurito ocular.

Común: Conjuntivitis alérgica, astenopia, blefaritis, pigmentación bleferral, edema conjuntival, descarga ocular, irritación ocular, dolor ocular, decoloración de las pestañas (oscurecimiento), eritema del párpado, prurito del párpado, sensación de cuerpo extraño en los ojos, incremento de la pigmentación del iris, incremento del lagrimeo, quemazón ocular, sequedad ocular, fotofobia, queratitis punctata, alteración de la visión/visión borrosa.

No común: Iritis

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: Hiperpigmentación de la piel

No común: Hirsutismo

Experiencia post comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post comercialización de LUMIGAN[®].

Debido a que el reporte post comercialización es voluntario y de una población de tamaño no determinado, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones.

Trastornos oculares

- cambios periorbitales y en párpado, incluyendo la profundización del surco palpebral, eritema (periorbital), edema del párpado, edema macular.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Crecimiento anormal de vello

M



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

Trastornos gastrointestinales

Náuseas

Trastornos del sistema inmune

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

Trastornos del sistema nervioso

Mareo, dolor de cabeza

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Asma, exacerbación del asma, disnea

Trastornos vasculares

Hipertensión

SOBREDOSIS

No existe información disponible en cuanto a la sobredosis en humanos. En caso que se produzca una sobredosis con LUMIGAN[®] (bimatoprost) el tratamiento debe ser sintomático.

Si LUMIGAN[®] es ingerido accidentalmente, las siguientes informaciones pueden ser de utilidad: en estudios de administración oral forzada en ratas y ratones, no se produjo toxicidad con dosis de hasta 100 mg/kg/día. Esta dosis expresada como mg/m², es 70 veces superior que la dosis correspondiente a la ingestión accidental de un envase de LUMIGAN[®] para un niño de 10 kg.

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

Frasco gotero plástico de 3 ml,

Conservación:

Mantener en el envase original a temperatura ambiente (25°C) con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. No es necesaria la refrigeración.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

M



473429



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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 49.672

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA
Avenida Guarulhos 3272 – CEP 07030-000, Guarulhos, Sao Paulo, Brasil

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001 ABR) Buenos Aires
Director Técnico: Sergio Germá Shiroma- Farmacéutico

Fecha de última revisión del prospecto:

© 2016 Allergan. Todos los derechos reservados.
Todas las marcas son propiedad de sus respectivos dueños.

MA



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



13429



PROYECTO DE ROTULO

LUMIGAN®
BIMATOPORST 0,03%
solución oftálmica

Industria Brasileña

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 ml contiene

Bimatoprost 0,030 g

Excipientes: Cloruro de benzalconio, Cloruro de sodio, Fosfato dibásico de sodio heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, ácido cítrico monohidratado, Ácido clorhídrico ó Hidróxido de sodio c.s.p ajustar pH y agua purificada c.s.p 100ml.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Frasco gotero plástico de 3 ml, 5ml y 7,5ml

Conservación

Mantener en el envase original a temperatura (25 °C) con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. No es necesaria la refrigeración.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Lote N°

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 49.672

Elaborado por Allergan produtos Farmacéuticos LTDA.
AV. Guarulhos 3272-CEP 07030-000- Guarulhos –SP-Brasil
Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmaceuticos S.A
Avenida del libertador 498 Piso 29 Sector Norte (C1001ABR) Buenos Aires

Dirección Técnica: Sergio Germán Shiroma –Farmacéutico

1/1

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



13429



PROYECTO DE ROTULO

LUMIGAN® RC
BIMATOPORST 0,01%
solución oftálmica

Industria Brasileña

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 ml contiene

Bimatoprost 0,010 g

Excipientes: Cloruro de benzalconio, Cloruro de sodio, Fosfato dibásico de sodio heptahidratado, Ácido cítrico monohidratado, Ácido clorhídrico ó Hidróxido de sodio c.s.p ajustar pH y agua purificada c.s.p 100ml.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Frasco gotero plástico de 3 ml, 5ml y 7,5ml

Conservación

Mantener en el envase original a temperatura ambiente con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. No es necesaria la refrigeración. Una vez abierto el producto, debe ser descartado luego de 142 días de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Lote N°

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 49.672

Elaborado por Allergan produtos Farmacéuticos LTDA.
AV. Guarulhos 3272-CEP 07030-000- Guarulhos –SP-Brasil
Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmaceuticos S.A
Avenida del libertador 498 Piso 29 Sector Norte (C1001ABR) Buenos Aires

Dirección Técnica: Sergio Shiroma

Sergio Germán Shiroma
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15.926