

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA****1.- TRIPLENEX Solución Oftálmica****2. COMPOSICIÓN**

Cada ml contiene: Bimatoprost 0,1 mg; Brimonidina tartrato 1,5 mg; Timolol maleato 6,83 mg (equivalente a 5 mg de timolol)

3.- FORMA FARMACÉUTICA

TRIPLENEX es una solución oftálmica estéril.

4.- INDICACIÓN TERAPÉUTICA

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

5.- POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

6.- CONTRAINDICACIONES

TRIPLENEX está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Reciben terapia inhibidora monoamina oxidasa (MAO)
- Pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.
- Enfermedades reactivas respiratorias incluyendo asma o historial de asma bronquial; enfermedad pulmonar obstructiva severa crónica.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo seno-auricular, bloqueo auriculoventricular de segundo tercer grado no controlado con un marcapasos; falla cardíaca, shock cardiogénico.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.

7.- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Relacionado con Bimatoprost**

TRIPLENEX debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación ocular activa (ej. Uveítis) debido a que la inflamación puede ser exacerbada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con las soluciones oftálmicas de bimatoprost 0.03% y bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% (multidosis). TRIPLENEX debe ser usado con cuidado en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con daño en la cápsula de la lente posterior o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular (ej. Cirugía intraocular, oclusiones de la vena retinal, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

Hay un crecimiento de pelo potencial en áreas donde la solución TRIPLENEX está en repetido contacto con la superficie de piel. Por lo tanto, es importante aplicar TRIPLENEX de acuerdo al instructivo y evitar correrlo a la mejilla o a cualquier otra área de piel. Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben ser informados de la posibilidad de crecimiento de pestañas debido a que lo anterior se ha observado durante el tratamiento con análogos de prostaglandinas, incluyendo soluciones oftálmicas de bimatoprost y solución de bimatoprost 0.03%/timolol 0.5%.

Se observó una pigmentación del iris después del tratamiento con soluciones oftálmicas de bimatoprost al 0.03% y 0.01%, con la solución oftálmica de bimatoprost 0.03%/timolol 0.5%. Los pacientes deben ser advertidos sobre el incremento potencial de la pigmentación del iris, la cual puede ser permanente. Los efectos a largo plazo del incremento de la pigmentación iridial no son conocidos. Los cambios de color del iris vistos con la administración oftálmica de bimatoprost puede que no sean notables por varios meses o años. Los lunares del iris no parecen ser afectados por el tratamiento.

Se ha reportado que las soluciones oftálmicas de bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% y bimatoprost 0.03% causan cambios en los tejidos pigmentados. Los cambios de pigmentación más frecuentemente reportados han sido el incremento de la pigmentación de la piel periocular y oscurecimiento de pestañas. La pigmentación del tejido periorbital ha sido reportada como reversible en algunos pacientes.

Relacionado con Brimonidina

TRIPLENEX no ha sido estudiado en niños menores a 18 años. Sin embargo, en un estudio fase 3 de 3 meses en niños (edad 2-7 años) con glaucoma inadecuadamente controlado por beta-bloqueadores, el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina 0.2% propició una alta incidencia y severidad de somnolencia en niños de 2 años en adelante, especialmente en aquellos que pesan ≤ 20 kg.

Reacciones de hipersensibilidad ocular tardía han sido reportados con el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina 0.2%, algunos reportes se han asociado con un incremento en la PIO.

TRIPLENEX debe ser usado con precaución en depresión o insuficiencia cerebral.

Desórdenes vasculares: los pacientes con tromboangitis obliterans deben ser tratados con precaución

Relacionados con Timolol

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Las reacciones respiratorias y cardíacas incluyendo, muerte debido a broncoespasmo o asociado a insuficiencia cardíaca ha sido reportado después de la administración de algunos beta-bloqueadores oftálmicos.

Enfermedad pulmonar obstructiva: los pacientes con enfermedad obstructiva crónica pulmonar de severidad leve a moderada, deben en general, no recibir medicamentos que contengan beta-bloqueadores, incluyendo TRIPLENEX; sin embargo, si TRIPLENEX es necesario en estos pacientes se debe administrar con precaución.

Anafilaxis: mientras se toma beta-bloqueadores, los pacientes con historial de atopia o un historial severo de reacciones anafilácticas a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a repetidas exposiciones con estos alérgenos. Estos pacientes pueden ser no responsivos a las dosis usuales de epinefrina usadas para el tratamiento de reacciones anafilácticas.

Diabetes mellitus: los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglicemia espontánea o a pacientes diabéticos (Especialmente aquellos con diabetes lábil) debido a que los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglicemia aguda.

Hipertiroidismo: los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar signos de hipertiroidismo.

Enfermedad corneal: los beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.

Desprendimiento coroidal: el desprendimiento coroidal después de procedimientos de filtración ha sido reportado con la administración de terapia supresora acuosa.

Otros agentes beta-bloqueadores: se debe tener precaución cuando se usan concomitantemente con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos debido a los efectos aditivos potenciales en el sistema de beta-bloqueo. La respuesta de estos pacientes debe ser observado de cerca. También, el uso de dos agentes bloqueadores tópicos beta adrenérgicos no es recomendado.

Anestesia quirúrgica: los beta-bloqueadores oftálmicos pueden afectar la taquicardia compensatoria e incrementar el riesgo de hipotensión cuando son usados en conjunto con anestesia. El anestesista debe ser informado si el paciente está usando TRIPLENEX

Relacionados con Brimonidina y Timolol

Desórdenes cardíacos: TRIPLENEX debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (ej. Enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal y falla cardíaca) e hipotensión. Los pacientes con un historial de enfermedades cardiovasculares deben ser monitoreados por cualquier signo de deterioro de estos padecimientos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Desórdenes vasculares: los pacientes con desórdenes de circulación periférica severa (ej. Fenómeno de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Función renal y hepática: TRIPLENEX no ha sido estudiado en pacientes con deficiencia renal o hepática, se debe tener cuidado en el tratamiento de estos pacientes.

TRIPLENEX

Al igual que con las demás soluciones oftálmicas, los principios activos (brimonidina, bimatoprost, timolol) en TRIPLENEX pueden ser absorbidos sistémicamente. Ningún incremento de absorción sistémica de las sustancias activas ha sido observado con las combinaciones duales de brimonidina/timolol o bimatoprost/timolol. Debido al componente beta-adrenérgico (timolol), las reacciones adversas típicas de los agentes bloqueadores sistémicos beta-adrenoreceptor pueden ocurrir.

TRIPLENEX no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma inflamatoria, glaucoma neovascular, glaucoma de ángulo cerrado agudo, glaucoma congénito, condiciones inflamatorias oculares, por lo tanto se debe tener cuidado en estos pacientes.

El conservador contenido en TRIPLENEX, cloruro de benzalconio, puede ser absorbido y causar decoloración de los lentes de contacto suaves.

Los pacientes que usan lentes de contacto suaves (hidrofilicos) deben retirar los lentes antes de la administración de TRIPLENEX y esperar 15 minutos por lo menos después de la instilación de TRIPLENEX antes de reinsertar los lentes de contacto suaves.

Los pacientes no deben permitir que la punta del frasco gotero entre en contacto con cualquier estructura del ojo para evitar lesiones oculares y contaminación de la solución oftálmica.

8.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios de interacción con TRIPLENEX. Los compuestos (bimatoprost, brimonidina y timolol) han sido investigados extensamente como monoterapia y en combinaciones duales-fijas (bimatoprost 0.03%/timolol 0.05% y brimonidina 0.02%/timolol 0.5%) en pacientes. Los 3 componentes son rápidamente absorbidos sistémicamente y eliminados rápidamente después de una dosis tópica, dando como resultado una baja exposición sistémica. Debido a las bajas exposiciones con vidas medias cortas, las interacciones fármaco-fármaco debido a alteraciones metabólicas se espera que sean bajas.

Relacionado con Bimatoprost

No se esperan en humanos interacciones sistémicas relacionados con bimatoprost, debido a que las concentraciones sistémicas de bimatoprost son menos de 0.2 ng/mL después de una dosis ocular con gotas oftálmicas de bimatoprost al 0.03%. El bimatoprost es biotransformado por cualquiera de las múltiples enzimas y rutas. No se han observado efectos en las enzimas hepáticas que metabolizan el fármaco en estudios preclínicos en ratas y monos. En estudios clínicos, la solución oftálmica de bimatoprost al 0.03% fue usado concomitantemente con un número diferente de agentes beta-bloqueadores oftálmicos sin evidencia de interacciones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Relacionado con Brimonidina

No se esperan interacciones en humanos, debido a que las concentraciones sistémicas de brimonidina son menores de 0.04 ng/ml después de una administración ocular con gotas oftálmicas de brimonidina 0.2% 2 veces por día.

Depresores del SNC: a pesar de que no se han realizado estudios de interacción específica de fármaco con TRIPLENEX, la posibilidad de un efecto aditivo o potencializado con los depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos) debe ser considerado.

Antidepresores tricíclicos: se ha reportado que los antidepresores tricíclicos mitigan el efecto hipotensor de la clonidina sistémica. No se sabe si el uso continuo de estos agentes con TRIPLENEX en humanos puede resultar en interferencia con el efecto reductor de la PIO. No hay información disponible del nivel de catecolaminas circulantes después de la administración de TRIPLENEX. Se debe advertir a los pacientes que deben tener cuidado cuando tomen antidepresivos tricíclicos las cuales pueden afectar el metabolismo y absorber las aminas circulantes. La administración continua de los inhibidores de la MAO está contraindicada. Los pacientes que han recibido terapia inhibitoria de la MAO deben esperar 14 días después de la discontinuación antes de comenzar con la terapia de TRIPLENEX.

Relacionados con Timolol

No se esperan interacciones sistémicas relacionadas al timolol en humanos, debido a que las concentraciones sistémicas del timolol son menores a 2 ng/ml después de una administración ocular de gotas oftálmicas al 0.5% de timolol. El timolol fue extensamente metabolizado en ratas, perros y humanos con una rápida eliminación sistémica.

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos: los pacientes que están recibiendo agentes bloqueadores beta-adrenérgicos oftálmicos o sistémicos (ej. Oral o intravenoso) con TRIPLENEX deben ser observados para efectos aditivos potenciales de beta-bloqueo, tanto en presión intraocular como en sistémica.

Glucósidos cardíacos/antihipertensivos: hay un efecto aditivo potencial resultando en hipotensión y/o en bradicardia marcada cuando las gotas oftálmicas TRIPLENEX son administradas concomitantemente con bloqueadores del canal de calcio oral, anti arrítmicos (incluyendo amiodarona) glucósidos digitales, para simpaticomiméticos, guanetidina y otros anti hipertensivos.

Agentes midriáticos: a pesar de que el timolol tiene poco o nulo efecto en el tamaño de la pupila, la midriasis ha sido reportada ocasionalmente cuando el timolol ha sido usado con agentes midriáticos como adrenalina.

Inhibidores CYP2D6: un beta bloqueo sistémico potenciado (ej. Frecuencia cardíaca disminuida, depresión) ha sido reportado durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. Quinidina, inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs)) y timolol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

9.- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay información adecuada del uso de TRIPLENEX en mujeres embarazadas. TRIPLENEX debe ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

El timolol ha sido detectado en la leche humana después de una administración oral y oftálmica del fármaco. Estudios en ratas han indicado que la brimonidina y el bimatoprost son excretados en la leche de la rata lactante. TRIPLENEX no debe ser usados en mujeres en periodo de lactancia.

USO PEDIÁTRICO

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

USO GERIÁTRICO

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

EFFECTOS EN LA HABILIDAD PARA MANEJAR Y USAR MAQUINARIA

Como con otros medicamentos, TRIPLENEX puede causar fatiga y/o mareos en algunos pacientes. Los pacientes que tienen actividades que implican manejar u operar maquinaria pesada deben tener cuidado con la reducción potencial de alerta mental. TRIPLENEX puede también causar visión borrosa después de la instilación. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de manejar o usar maquinaria.

10.- REACCIONES ADVERSAS

Estudio clínico- TRIPLENEX estudio 192024-049

En un estudio clínico pivotal 192024-049 con TRIPLENEX, la mayoría de reacciones adversas fueron de naturaleza ocular, transitorias y no de una severidad que requiriera una discontinuación del tratamiento. La información del estudio de 3 meses se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas en el estudio 192024-049 en $\geq 1\%$ de los pacientes del grupo de tratamiento TRIPLENEX (información de 3 meses)

Clasificación por sistema de órganos	TRIPLENEX N=121
Desórdenes oculares	
Hiperemia conjuntival	20 (16.5%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Sequedad ocular	6 (5.0%)
Conjuntivitis	5 (4.1%)
Folículos conjuntivales	4 (3.3%)
Incremento de lagrimeo	4 (3.3%)
Dolor ocular	4 (3.3%)
Crecimiento de pestañas	3 (2.5%)
Papilas conjuntivales	2 (1.7%)
Conjuntivitis alérgica	2 (1.7%)
Irritación ocular	2 (1.7%)
Prurito ocular	2 (1.7%)
Meibomianitis	2 (1.7%)
Desórdenes del tejido cutáneo y subcutáneo	
Hiperpigmentación de la piel	3 (2.5%)
Desórdenes del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	4 (3.3%)

La tabla 2 presenta las reacciones adversas con una tasa de incidencia <1% en la información de 3 meses del estudio 192024-049.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas del estudio 192024-049 en < 1% de los pacientes en el grupo de tratamiento de TRIPLENEX (información de 3 meses)

Clasificación por sistema de órganos	TRIPLENEX N=121
Desórdenes oculares	
Irritación palpebral	1 (0.8%)
Prurito palpebral	1 (0.8%)
Visión borrosa	1 (0.8%)

Estudio clínico- TRIPLENEX estudio 192024-063

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

En un estudio clínico pivotal 192024-063 con TRIPLENEX, la mayoría de reacciones adversas fueron de naturaleza ocular y no de una severidad que requiriera una discontinuación del tratamiento. La información del estudio de 3 meses se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas del estudio 192024-063 en >2% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento (información de 3 meses)

Clasificación por sistema de órganos	TRIPLENEX N=93	COMBIGAN N=98
Desórdenes oculares		
Hiperemia conjuntival	22 (23.7%)	4 (4.1%)
Irritación Ocular	13 (14.0%)	4 (4.1%)
Sequedad ocular	10 (10.8%)	2 (2.0%)
Prurito Ocular	6 (6.5%)	2 (2.0%)
Conjuntivitis Alergica	4 (4.3%)	1 (1.0%)
Conjuntivitis	3 (3.2%)	0 (0.0%)
Prurito del párpado	2 (2.2%)	0 (0.0%)
Meibomianitis	2 (2.2%)	0 (0.0%)
Queratitis Punctata	1 (1.1%)	4 (4.1%)
Desórdenes del tejido cutáneo y subcutáneo		
Hiperpigmentación de la piel	3 (2.5%)	0 (0.0%)
Desórdenes del sistema nervioso		
Somnolencia	5 (5.4%)	8 (8.2%)
Mareo	2 (2.2%)	1 (1.0%)
Dolor de Cabeza	2 (2.2%)	1 (1.0%)
General		
Astenia	2 (2.2%)	1 (1.0%)

Reacciones adversas adicionales

Las reacciones adversas adicionales enlistadas a continuación han sido reportadas con las sustancias activas bimatoprost, brimonidina y timolol. Estas pueden ocurrir con TRIPLENEX.

Solución oftálmica de Bimatoprost

Desórdenes oculares: Astenopenia, blefaritis, pigmentación blefaral, edema conjuntival, surco profundo del párpado (enoftalmos), eritema del párpado, eritema (periorbital), secreción ocular, coloración de pestañas (oscurecimiento), edema palpebral, prurito palpebral, sensación de cuerpo extraño, pigmentación incrementada del iris, iritis, edema macular, ardor ocular, fotofobia, queratitis punteada, visión borrosa y empeoramiento de la agudeza visual.

Desórdenes gastrointestinales: Náusea

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: irritación del sitio de instilación

Desórdenes del sistema nervioso: mareos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: Asma, exacerbación del asma, disnea

Desórdenes cutáneos y subcutáneos: crecimiento anormal de la piel, hirsutismo, hipertrichosis

Desórdenes vasculares: hipertensión

Solución oftálmica de Brimonidina

Desórdenes oculares: visión anormal, blefaritis, sensación de ardor en el ojo, palidez conjuntival, edema conjuntival, secreción conjuntival/ocular, foliculosis conjuntival, tinción/erosión corneal, epifora, iridociclitis (uveítis anterior), iritis, miosis, escozor, eritema palpebral, edema palpebral, conjuntivitis folicular, sensación de cuerpo extraño, reacciones alérgicas oculares (incluyendo blefaritis alérgica, blefaroconjuntivitis, reacción alérgica (ocular), conjuntivitis folicular), hiperemia ocular, fotofobia, queratitis superficial punteada, empeoramiento de la agudeza visual, disturbios visuales, visión borrosa.

Desórdenes cardíacos: palpitaciones, arritmias (incluyendo bradicardia o taquicardia)

Desórdenes gastrointestinales: síntomas gastrointestinales, sequedad oral

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: astenia, mareos, fatiga.

Desórdenes del sistema inmune: reacción alérgica, hipersensibilidad, reacción cutánea (incluyendo eritema, edema facial, prurito, erupción y vasodilatación).

Infecciones e infestaciones: rinitis

Desórdenes del sistema nervioso: gusto anormal, somnolencia

Desórdenes psiquiátricos: depresión

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: sequedad nasal, síntomas del sistema respiratorio superior.

Desórdenes vasculares: hipotensión, síncope

Solución oftálmica de Timolol

Desórdenes oculares: blefaritis, visión borrosa, desprendimiento coroidal después de una cirugía de filtración, erosión corneal, edema macular cistoide, disminución de la sensibilidad corneal, diplopía, secreción ocular, pseudopemfigoide, ptosis, cambios de refracción, signos y síntomas de la irritación ocular incluyendo conjuntivitis, y queratitis.

Desórdenes cardíacos: arritmia, bloqueo auriculoventricular, bradicardia, paro cardíaco, falla cardíaca, dolor de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, bloqueo cardíaco, palpitaciones, edema pulmonar, empeoramiento de la angina de pecho.

Desórdenes del oído y del laberinto: tinnitus

Desórdenes gastrointestinales: dolor abdominal, anorexia, diarrea, sequedad oral, disgeusia, dispepsia, náusea, vómito.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: astenia, fatiga

Desórdenes del sistema inmune: reacciones alérgicas sistémicas incluyendo anafilaxis, angioedema, erupción generalizado y localizado, prurito, urticaria, lupus eritematoso sistémico.

Desórdenes de metabolismo y nutrición: hipoglicemia

Desórdenes del tejido musculo esquelético y conectivo: mialgia

Desórdenes del Sistema Nervioso: Isquemia Cerebral, accidente cerebrovascular, mareos, aumento en signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, síncope.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Desórdenes psiquiátricos: cambios de conducta y disturbios psíquicos incluyendo ansiedad, confusión, depresión, desorientación, alucinaciones, insomnio, nerviosismo, pérdida de la memoria, somnolencia y pesadillas.

Desórdenes del sistema reproductivo y mamario: Disminución de la libido, enfermedad Peyronie, fibrosis retroperitoneal, disfunción sexual.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncoespasmo (predominantemente en pacientes con una enfermedad broncoespástica preexistente, tos, disnea, congestión nasal, insuficiencia respiratoria, infección en vías respiratorias superiores.

Desórdenes cutáneos y subcutáneos: alopecia, exacerbación de psoriasis, erupción psoriasisiforme, erupción cutánea.

Desórdenes vasculares: claudicación, manos y pies fríos, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

11.- SOBREDOSIS

No hay información disponible en sobredosificación con TRIPLENEX en humanos. Si ocurre sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte; se debe mantener la vía aérea libre. *Sobredosis sistémica como consecuencia de la ingesta accidental de tartrato de brimonidina solución oftálmica al 0,2%:*

Hay información muy limitada con respecto a la ingesta accidental de brimonidina en adultos. El único reporte adverso hasta la fecha fue la hipotensión. Los síntomas de sobredosis de brimonidina tales como la apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargia, palidez, depresión respiratoria y somnolencia se han reportado en recién nacidos, bebés y niños que reciben la solución oftálmica de brimonidina como parte del tratamiento médico de glaucoma congénito o por ingestión oral accidental.

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

12.-PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Los tres principios activos de TRIPLENEX – bimatoprost (una prostamida), brimonidina (un agonista del receptor adrenérgico alfa-2) y timolol (un antagonista del receptor beta adrenérgico) – reducen la PIO elevada mediante mecanismos de acción complementarios. TRIPLENEX se ha evaluado en 2 estudios de fase 3. En el estudio clínico 192024-049, el efecto combinado resultó en una reducción adicional de la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto crónico o hipertensión ocular en quienes no se tuvo un buen control con 2 agentes reductores de la PIO. En el estudio clínico 192024-049 demostró que después de 12 semanas de tratamiento, TRIPLENEX mostró un efecto reductor de la PIO adicional clínica y estadísticamente significativo después de un tratamiento de combinación dual

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

(brimonidina y timolol como monoterapias o en combinación como COMBIGAN (brimonidina 0.2%/timolol 0.5%) tratados desde el inicio. Los resultados de la variable de eficacia primaria (cambio promedio desde el inicio en el ojo de estudio de la PIO media diurna en la semana 12) mostraron que TRIPLENEX proporcionó un cambio promedio adicional de -3.98 y -4.22 mm Hg a partir de la línea base del tratamiento de la combinación dual en las poblaciones de la intención-a-tratar (mITT) y por-protocolo (PP, respectivamente ($p < 0.001$). Del mismo modo, el estudio 192024-063 demostró superioridad estadística de TRIPLENEX por sobre COMBIGAN en una comparación directa. Los resultados de la variable principal de eficacia (media del ojo peor en el cambio de la PIO basal en la semana 12) mostraron que TRIPLENEX proporciona -0.85 mm Hg ($p = 0,028$) mayor cambio de la PIO basal en comparación de COMBIGAN en la población mITT.

El bimatoprost es un potente agente hipotensor ocular. Es un prostamida sintética, estructuralmente relacionada a la prostaglandina $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$), la cual actúa mediante un receptor de prostamida identificado. El bimatoprost reduce la PIO en humanos mediante el aumento del flujo de salida uveoescleral, así como incrementando la salida del humor acuoso mediante la malla trabecular. El bimatoprost reduce la PIO con un efecto hipotensor ocular máximo en aproximadamente 12 horas.

El tartrato de brimonidina es un potente agonista del receptor alfa-2 adrenérgico que es 1000 veces selectivo para el adrenoreceptor alfa-2. La afinidad a los adrenoreceptores humanos alfa-1 y alfa-2 es ~ 2000 nM y ~ 2 nM, respectivamente. Esta selectividad da como resultado la no midriasis y la ausencia de vasoconstricción en los microvasos asociado con xenoinjertos de retina humana.

El timolol es un agente bloqueador del receptor adrenérgico beta₁ y beta₂ (no selectivo) que no tiene actividad: simpaticomimética intrínseca, depresora miocárdica directa anestésica local (estabilización de membrana). El timolol reduce la PIO mediante la reducción de la formación del humor acuoso y alcanza un efecto hipotensor ocular máximo en aproximadamente 1 a 2 horas después de la dosis.

Estudio clínico – TRIPLENEX estudio 192024-049

El estudio 192024-049 fue de fase 3, de 12 semanas, multicentro, de etiqueta abierta, en donde se evaluó la seguridad y eficacia de un tratamiento de 2 veces al día con TRIPLENEX en pacientes de la India con glaucoma o hipotensión ocular en quienes tenían una PIO elevada o estaban con una terapia de combinación dual (ejemplo: COMBIGAN o 2 monoterapias de brimonidina y timolol usadas concurrentemente).

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la solución oftálmica TRIPLENEX dosificado 2 veces al día, durante 12 semanas en pacientes de la India quienes tenían glaucoma o hipertensión ocular con PIO elevada y fueron sometidos a terapia de combinación dual dos veces al día. Un total de 126 pacientes fueron inscritos en el estudio, 121 pacientes fueron incluidos en ambas poblaciones, de seguridad y mITT. De

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

estos 121 pacientes, 109 (90.1%) pacientes completaron el estudio y 12/121 (9.9%) pacientes fueron descontinuados del estudio.

La variable de eficacia primaria fue cambiada desde la línea basal del tratamiento de COMBINACION DUAL en el promedio de la PIO diurna del ojo en estudio en la semana 12. Las evaluaciones de seguridad fueron sobre eventos adversos (oculares y no oculares), frecuencia de pulso, presión sanguínea, agudeza visual, biomicroscopía, oftalmoscopia, relación copa/disco, examinación del campo visual y exámenes de embarazo (en mujeres en edad fértil).

En la semana 12, TRIPLENEX mostró un efecto adicional de reducción a la PIO clínica y estadísticamente significativa a partir de la línea basal del tratamiento con COMBINACION DUAL. Los resultados de la variable de eficacia primaria, los cambios promedios desde la línea basal de la PIO diurna del ojo en estudio en la semana 12, fueron -3.98 y 4.22 mm Hg en las poblaciones mITT y PP respectivamente ($p < 0.001$). Los cambios de la línea basal en la PIO diurna media en el ojo en estudio en las semanas 4 y 8 fueron también clínica y estadísticamente significativa, variando desde -4.49 a -4.22 mm Hg para la población mITT y desde -4.64 a -4.14 mm Hg para la población PP, respectivamente. Resultaron similares a los vistos para la población general mITT se observaron también en cada subgrupo de edad (≤ 65 años y > 65 años) para la variable de eficacia primaria.

La conclusión de este estudio fue que TRIPLENEX proporciona un efecto reductor de la PIO adicional clínico y estadísticamente significativo desde la línea basal del tratamiento de combinación dual y tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable en pacientes de la India con glaucoma o hipertensión ocular con PIO elevada.

Estudio Clínico - Estudio TRIPLENEX estudio 192024-063

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

En la semana 12, TRIPLENEX fue estadística y significativamente más eficaz en la reducción de la PIO que COMBIGAN. Los resultados de la variable de eficacia primaria, el cambio promedio de la PIO del peor ojo desde la línea base en la semana 12, demostraron que TRIPLENEX proporciona adicional de 0,85 mm Hg ($p = 0,028$) cambio promedio de la PIO del peor ojo desde la línea base comparado a COMBIGAN en la población mITT. Superioridad estadística de TRIPLENEX sobre COMBIGAN se observó también en todas las otras visitas de estudio (semanas 1, 2, 4 y 8) en la población mITT. Estos hallazgos fueron replicados por varios análisis de sensibilidad usando la población PP y otros métodos de análisis estadístico. Otra prueba de la superioridad estadística y clínica de TRIPLENEX sobre COMBIGAN fue proporcionada por el análisis de una subpoblación de pacientes con PIO basal media ≥ 25 mm Hg. Los resultados mostraron que los pacientes en el grupo ≥ 25 mm Hg tuvieron una mayor disminución de la PIO desde la línea base en el grupo TRIPLENEX en comparación con aquellos en el grupo de COMBIGAN en ambas poblaciones, mITT (Hg -1,96 mm) y PP (-1,35 mm Hg).

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

Estudios de farmacodinamia en animales in vivo

TRIPLENEX

No se han realizado estudios de farmacodinamia en animales con TRIPLENEX.

Bimatoprost

Los efectos de bimatoprost en la presión intraocular y diámetro de la pupila en monos cynomolgus y perros Beagle han sido publicados. El bimatoprost a concentraciones de 0.001%, 0.01% y 0.1%, dosificado tópicamente dos veces al día durante 5 días, produjo una reducción significativa en la presión intraocular de 3 a 4 mm Hg en monos ocularmente normotensos y de 3 a > 5 mm Hg en perros ocularmente normotensos. Los efectos mióticos del bimatoprost parecen ser específicos de las especies, debido a los incrementos del diámetro de la pupila observado en los perros Beagle, pero no en monos. Estudios adicionales con una dosis al día durante un día en monos cynomolgus con hipertensión ocular inducida con láser y una dosis diaria durante 5 días en perros Beagle confirmaron que el bimatoprost es un potente agente hipotensor ocular. No hubo evidencia aparente de taquifilaxis en los monos y perros de los estudios. En los perros Beagle, la respuesta de la hiperemia ocular superficial al bimatoprost estuvo dentro del rango normal de dosis de 0.001% y 0.01%; de leve a moderada para la dosis 0.1%. Recientemente la respuesta ocular hipotensiva al bimatoprost ha mostrado ser inhibida por el antagonista de la prostamida AGN 2113336, mientras que la respuesta al latanoprost no es afectada. Esto demuestra que los efectos del bimatoprost en la presión intraocular son mediados por el receptor de la prostamida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Los efectos de bimatoprost 0.01 mg/kg, 0.1mg/kg y 1 mg/kg, suministrado por dosis de bolos intravenosos, sobre la presión sanguínea y frecuencia cardíaca fueron determinados en ratas anestesiadas Sprague-Dawley. El bimatoprost produjo incrementos pequeños (10%, 12%) y transitorios en la presión sanguínea en la dosis 0.1 mg/kg y 1 mg/kg, respectivamente y una pequeña (8%) reducción transitoria en la frecuencia cardíaca a dosis altas de 1 mg/kg. La dosis más baja de 0.01 mg/kg no tuvo efecto en la presión sanguínea o frecuencia cardíaca. Además, la inyección intraperitoneal de bimatoprost a 0.1, 1 y 10 mg/kg, no alteró la actividad locomotora en ratones Swiss Webster. A monos cynomolgus se les administró 0.01, 0.1 y 1.0 mg/kg/día de bimatoprost por inyección intravenosa diaria por 17 semanas. No se observaron efectos relacionados con el fármaco en el electrocardiograma o presión sanguínea. Los resultados tóxico cinéticos después de una dosificación de 17 semanas mostraron una C_{max} de bimatoprost en sangre de 20.2, 150 o 854 ng/ml para 0.01, 0.1 o 1.0 mg/kg/día, respectivamente.

13.- PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Farmacocinética Animal

En la actualidad, no existen datos que examinen la farmacocinética del bimatoprost, brimonidina y timolol en combinación triple. No obstante, se realizaron estudios no clínicos de la farmacocinética ocular en conejos albinos que usaban la combinación bimatoprost/timolol y la combinación brimonidina/timolol. Estos estudios sugirieron que los productos de combinación proporcionaban una exposición ocular similar a la de los productos por sí solos. Las características farmacocinéticas sistémicas y oculares de los componentes individuales se describen en las siguientes secciones.

Absorción Ocular y Distribución en tejido ocular

Bimatoprost

El bimatoprost fue rápidamente absorbido en el ojo de conejos y monos, y alcanzó concentraciones farmacológicamente activas en los cuerpos ciliares de los monos después de administraciones oculares múltiples. Estos resultados se correlacionan bien con la duración del efecto de disminución de la PIO observado en monos después de la dosificación ocular.

El bimatoprost se distribuyó a todas las partes del ojo en conejos y monos, alcanzó concentraciones relativamente altas en la córnea, conjuntiva, iris y cuerpos ciliares. La concentración de bimatoprost fue algo menor en los tejidos oculares (salvo en el humor acuoso y el iris) después de una administración única en comparación con administraciones múltiples de 3H-bimatoprost al 0,1% en monos, lo que indica que puede ocurrir una acumulación del medicamento en los tejidos oculares luego de dosis repetidas.

El bimatoprost penetró bien en la córnea y en la esclerótica del ojo humano en los ensayos in vitro, la penetración en la esclerótica fue casi 5 veces mayor que en la córnea. La penetración más eficiente en la esclerótica en combinación con una superficie mayor

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

sugiere que la penetración en la esclerótica puede jugar un rol importante en la absorción ocular y en la distribución del bimatoprost al lugar de acción.

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

Brimonidina

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

Después de dosis oftálmicas múltiples de tartrato de brimonidina al 0,2% en conejos albinos, aproximadamente 1,3% de la brimonidina se encontraba intraocularmente biodisponible.

Después de una dosis ocular única de solución de tartrato de ^{14}C -brimonidina al 0,5%, la C_{max} en el humor acuoso en conejos albinos, conejos pigmentados y monos cynomolgus fue de 2,16; 1,52 y 0,40 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. La C_{max} correspondiente al iris-cuerpo ciliar fue de 4,55; 16,9 y 63,0 $\mu\text{g/g}$. Estas concentraciones se alcanzaron, por lo general, dentro de 1 hora después de la dosificación. La brimonidina se une de forma extensa y reversible a la melanina ocular en el iris-cuerpo ciliar de conejos pigmentados y en monos cynomolgus sin ningún efecto adverso, lo que resultó en una prolongada semivida de eliminación terminal de 196 horas.

Timolol

El timolol fue rápidamente absorbido por los ojos de los conejos después de la administración ocular, se distribuyó a todas las partes del ojo y alcanzó concentraciones relativamente altas en la córnea, conjuntiva, iris y cuerpos ciliares y en el humor acuoso. La concentración de timolol en el humor vítreo fue baja después de la administración ocular. No fue metabolizada de manera considerable por los tejidos oculares de los conejos albinos o de los monos cynomolgus.

Metabolismo y Eliminación Ocular

Bimatoprost

El bimatoprost fue metabolizado de forma extensa en los tejidos oculares de los conejos, pero no en el de los monos. El bimatoprost fue la especie principal relacionada con el medicamento en los tejidos oculares de los monos. Se detectaron de 2 a 6 metabolitos en distintos tejidos oculares en los conejos y el ácido-C1 fue el metabolito principal. Se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

descubrió que el bimatoprost era sólo mínimamente metabolizado por el iris-cuerpo ciliar humano in vitro.

Las concentraciones de los tejidos oculares del bimatoprost intacto disminuyeron rápidamente en el conejo después de la administración oftálmica, con una evidente semivida de eliminación que varió entre 0,74 y 2,3 horas.

Brimonidina

La brimonidina no fue metabolizada a una gran extensión en los ojos de los conejos, monos cynomolgus o humanos.

Después de la instilación de ALPHAGAN al 0,2%, las concentraciones de brimonidina en el humor acuoso de los conejos disminuyó en dos fases con una semivida inicial de aproximadamente 1 hora, seguida de una fase de eliminación terminal más lenta de 6 a 24 horas después de la dosis. Después de la instilación de tartrato de brimonidina al 0,2%, la semivida de eliminación terminal en el humor acuoso de los conejos pigmentados y de los monos fue de 9 y 14 horas, respectivamente.

Timolol

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

Absorción Sistémica

Bimatoprost

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

Brimonidina

La brimonidina fue absorbida en la circulación sistémica y se eliminó rápidamente después de la administración por 2 semanas en los ojos de conejos y de monos. Las concentraciones máximas de brimonidina en el plasma ocurrieron dentro de 1 a 4 horas. La

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

C_{max} promedio en el plasma fue de 1,17 ng/ml en los conejos con dosis de una solución al 0,2% y 3,25 ng/ml en los monos con dosis de una solución al 0,5%.

Timolol

La exposición sistémica al timolol después de la dosificación ocular en los conejos y humanos fue baja en comparación con las exposiciones oculares. No hubo acumulación sistémica de timolol después de la administración oral repetida en los humanos. El timolol no se unió de forma significativa a las proteínas plasmáticas humanas.

Distribución Sistémica

Bimatoprost

El bimatoprost se distribuyó en la circulación sistémica después de la instilación ocular de la solución oftálmica de bimatoprost en los conejos y monos. Estudios de la distribución ocular en conejos y monos usando el ³H-AGN 192024, mostraron una radioactividad total en el plasma que era de 1 a 3 órdenes de magnitud menores que las concentraciones de tejido ocular en estas especies. Después de la administración venosa en los ratones, ratas, monos y humanos, el bimatoprost se distribuyó rápidamente por todo el cuerpo. Después de una dosis intravenosa única de 1 mg/kg de ³H-bimatoprost en las ratas, la exposición mayor se observó en el tracto gastrointestinal, hígado, riñón y vejiga urinaria. La tasa de concentración del cerebro al plasma de la radioactividad total fue baja, lo que indicó una penetración limitada del material relacionado al medicamento a través de la barrera sangre-cerebro. Las tasas de concentración tejido al plasma para las glándulas suprarrenales, corazón, pulmón, páncreas, bazo y tiroides también fueron menores a uno. La tasa de sangre al plasma de la radioactividad fue 0.75, indicando que no existe una unión considerable a los glóbulos rojos. El bimatoprost se unió aproximadamente un 88% a las proteínas plasmáticas humanas in vitro, sin una unión considerable a los glóbulos rojos.

Brimonidina

Después de una dosis intravenosa, las concentraciones plasmáticas de brimonidina disminuyeron con el tiempo con una tendencia en dos fases con una semivida de eliminación promedio de 20 minutos en los ratones, 1 hora en ratas y perros, 2.5 horas en monos. El volumen de distribución aparente, después de la dosificación intravenosa, fue de 4-8 L/kg en ratones, ratas, perros y monos. La brimonidina no se unió altamente a los glóbulos rojos. La unión promedio de la brimonidina a las proteínas plasmáticas varió entre 20-36% en ratones, ratas, conejos y monos después de la administración tópica o sistémica.

Se realizaron estudios de distribución en los tejidos en ratas machos y hembras después de una dosis oral única de 1,48 mg/kg de ¹⁴C-brimonidina. Las concentraciones mayores de radioactividad ocurrieron en casi todos los tejidos del cuerpo media hora después de la dosificación, o antes. Las concentraciones de radioactividad fueron mayores en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones de radioactividad fueron relativamente altas en los tejidos con flujo sanguíneo alto, como hígado, riñón, corazón, pulmones, glándulas suprarrenales y sangre, fueron bajas en el cerebro y la médula espinal. En la mayoría de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

tejidos no hubo una acumulación considerable, ya que las concentraciones de radioactividad disminuyeron a niveles muy bajos 48 horas después de la dosificación.

Timolol

La exposición sistémica de timolol después de la dosificación ocular en los conejos fue baja en comparación con las exposiciones oculares.

Metabolismo y Eliminación Sistémica

Bimatoprost

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

Después de la administración intravenosa, la semivida terminal del bimatoprost fue de 0,54 horas en los ratones; 0,26 horas en las ratas; 8,4 horas en los monos y 0,77 horas en los humanos. La semivida más prolongada en los monos se debe a la fase de eliminación tardía observada 8 horas después de la dosis, lo que puede no haber sido evidente en las otras especies. De esta forma, la eliminación del bimatoprost podría haber sido más comparable entre las especies de lo que la semivida podría sugerir. La eliminación promedio de la sangre fue de 12 L/hr/kg en los ratones; 9,5 L/hr/kg en las ratas; 2,4 L/hr/kg en los monos y 1,5 L/hr/kg en los humanos. En las ratas, la vía de excreción principal para el bimatoprost y sus metabolitos fue a través de las heces, mientras que, en los monos, fue más predominante la excreción urinaria.

Brimonidina

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

Timolol

El timolol fue extensivamente metabolizado en ratas y perros, con sólo un 2% de la dosis excretada sin cambios. Es metabolizado de manera considerable por el hígado humano, principalmente a través de 2 vías que involucran la oxidación de la apertura del anillo de la parte de morfolina. En conjunto, los 2 metabolitos correspondían alrededor del 40% de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

radioactividad urinaria de una dosis oral de ^{14}C -timolol. Se informó que la semivida del timolol en el plasma humano era de 2 a 5 horas.

Farmacocinética Clínica

No hay información farmacocinética sobre TRIPLENEX; sin embargo, la farmacocinética de las combinaciones de bimatoprost/timolol y brimonidina/timolol han sido evaluados en sujetos sanos y en pacientes. Los valores medios de los parámetros PK y sus variables asociadas fueron muy similares para el bimatoprost entre la monoterapia y el tratamiento de combinación-fija, indicando una falta de interacciones fármaco-fármaco para el bimatoprost. El promedio del valor de la C_{\max} del timolol fue menor (por 29%) para el tratamiento con la combinación de bimatoprost/timolol ($p < 0.05$) comparado con la monoterapia del timolol. Una reducción similar del valor del C_{\max} del timolol fue observada con el tratamiento de combinación con brimonidina/timolol comparado con la monoterapia de timolol a pesar de que no fue estadísticamente significativa. No hubo diferencias significativas en $ABC_{0-24 \text{ hr}}$ o en la vida media del timolol entre la combinación y monoterapia.

De forma similar no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los valores de ABC de la combinación brimonidina/timolol y los respectivos tratamientos de monoterapia (brimonidina o timolol) en voluntarios sanos. El monitoreo terapéutico del fármaco fue conducido en dos ensayos fase 3 en un subconjunto de pacientes. Las concentraciones plasmáticas de la brimonidina y timolol del grupo de la combinación brimonidina/timolol dos veces al día fueron 30-40% menores que la de sus valores respectivos de monoterapia. En el caso de la brimonidina, la diferencia parece ser debido a la dosis dos veces al día para la brimonidina/timolol y 3 veces al día para la dosis de la monoterapia. Las concentraciones plasmáticas menores de timolol observadas con la combinación brimonidina/timolol, en comparación con el timolol 0.5%, resultaron en una menor absorción sistémica del timolol aparentemente debido a una concentración más baja de benzalconio en la combinación de brimonidina/timolol, en lugar de una interacción fármaco-fármaco (brimonidina-timolol).

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

Absorción

Bimatoprost

El bimatoprost penetra bien la córnea humana y esclera in vitro. La media del coeficiente de permeabilidad corneal fue de 3.24×10^{-6} cm/seg. El bimatoprost penetró el tejido escleral humano mejor que el tejido corneal con un coeficiente de permeabilidad escleral de 14.5×10^{-6} cm/seg. Después de una administración ocular, la exposición sistémica del bimatoprost es muy baja sin acumulación en el tiempo. Después de la administración ocular una vez al día de 1 gota de bimatoprost 0.03% en ambos ojos de sujetos sanos por 2 semanas, las concentraciones sanguíneas fueron máximas dentro de los 10 minutos después de la dosificación y declinaron a menos del límite inferior de detección (0.025 ng/ml) dentro de las 1.5 horas después de la dosis. Los valores medios de la C_{\max} y $ABC_{0-24\text{hrs}}$ fueron

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

similares en los días 7 y 14 a aproximadamente 0.08 ng/ml y 0.09 ng·hr/mL, respectivamente, indicando que el estado estable de la concentración del fármaco fue alcanzado durante la primera semana de la dosificación ocular.

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

Brimonidina

La absorción sistémica después de una administración ocular de una solución de 0.2% de brimonidina 2 veces al día durante 10 días resultó en concentraciones plasmáticas bajas con estado estable de C_{max} de 0.06 ng/ml. El área bajo la curva del tiempo de concentración del plasma durante 12 horas del estado estable (ABC_{0-12h}) fue 0.31 ng·hr/mL, al comparar con 0.23 ng·hr/mL después de la primera dosis, indicando una acumulación mínima sistémica. El promedio de la vida media aparente fue aproximadamente 3 horas después de la dosis tópica. La absorción sistémica y la eliminación de la brimonidina en sujetos de edad avanzada fueron comparables a la de los adultos jóvenes.

Timolol

Después de la administración ocular de la solución oftálmica al 0.5% en humanos sometidos a cirugía de catarata, la concentración máxima del timolol fue de 898 ng/mL en el humor acuoso a 1 hora post-dosis. Parte de la dosis es absorbido sistémicamente.

La exposición sistémica del timolol después de la dosis oral en humanos ha sido bien caracterizada. Oralmente administrado el timolol es rápidamente y casi completamente absorbido (~90% disponibilidad). Concentraciones de plasma detectables del timolol ocurrieron dentro de la primera media hora de la dosificación y las concentraciones de plasma máxima ocurrieron en 1 a 2 horas post-dosis.

Distribución

Bimatoprost

El bimatoprost es moderadamente distribuido en los tejidos del cuerpo y el volumen sistémico de distribución en los humanos en el estado estable fue de 0.67 l/kg. En sangre humana, el bimatoprost reside principalmente en el plasma. El bimatoprost se unió aproximadamente a un 88% de las proteínas plasmáticas a concentraciones desde 1 a 250 ng/ml, esto fue independiente de la concentración. (Nota: la concentración de fármaco libre fue usado para calcular el margen de seguridad del bimatoprost a través de las especies). Hasta un 20% del bimatoprost fue unido reversiblemente a la melanina sintética a concentraciones variadas desde 0.2 a 100 µg/mL el cual fue también independiente a la concentración.

Brimonidina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

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

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

Timolol

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

Metabolismo

Bimatoprost

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

Brimonidina

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

Timolol

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

Eliminación

Bimatoprost

Después de una dosis intravenosa de bimatoprost radioetiquetada (3.12µg/kg) a 6 sujetos sanos, la concentración máxima promedio sanguínea de radioactividad total fue de 14.5 ng-eq/mL. La radioactividad total fue eliminada del cuerpo en una vida media corta de 1.74 horas. La concentración sanguínea de bimatoprost intacto fue 12.2 ng/ml como máximo y declino rápidamente con una eliminación de vida media de 0.771 horas (aproximadamente 45 minutos). Las concentraciones sanguíneas de AGN 191522, metabolito ácido C-1, fueron mucho menores que aquellas en donde la concentración máxima de bimatoprost fue

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

0.12 mg/ml. El total de aclaramiento sanguíneo (Cl_b) de bimatoprost sin cambio fue de 1.50 L/hr/kg.

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

Brimonidina

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

Timolol

La eliminación de la vida media aparente de timolol en plasma es de 4 horas. La vida media es esencialmente sin cambios en pacientes con insuficiencia moderada renal. Una pequeña cantidad de fármaco sin cambio aparece en la orina, con sus metabolitos después de la dosis oral.

14.- DATOS DE SEGURIDAD PRECLINICA

Toxicología Ocular Animal

TRIPLENEX

La seguridad de TRIPLENEX se evaluó en un estudio ocular de 3 meses (Estudio TX09064). Los conejos Nueva Zelanda Blanco (NZW) recibieron instilaciones oculares de 1 gota (~30 µL) en el ojo izquierdo de la formulación TRIPLENEX que contiene 0,01% de bimatoprost; 0,15% de brimonidina y 0,5% de timolol, con 50 ppm (0,005%) de cloruro de benzalconio como conservante 2 o 4 veces al día (con intervalos de 6 o 2 horas, respectivamente) o el medio de combinación 4 veces al día. El ojo derecho (OD) sirvió como un control sin tratamiento. Se optó por una frecuencia de dosificación de 2 veces al día para imitar el régimen de dosificación destinado a los humanos y 4 veces al día para exagerar el régimen clínico. No se observaron efectos relacionados con el medicamento en las exámenes oftálmicos, en las observaciones oculares generales, peso corporal, observaciones clínicas, consumo de alimentos o histopatología. Se observaron disminuciones esperadas y aceptables en la PIO relacionadas con la base, de hasta 2,0 mm Hg (19%) en el ojo tratado y 2,2 mm Hg (19%) en el ojo sin tratar en los conejos a los que se les dio TRIPLENEX 4 veces al día durante un mes de tratamiento. Al final del período de tratamiento, la PIO se encontraba relativamente elevado en relación con la base en todos los grupos, incluido el grupo de control. Estos datos respaldan la conclusión de que TRIPLENEX fue bien tolerado en conejos NZW.

Bimatoprost

Se ha evaluado la toxicidad del bimatoprost (solo) en estudios de instilación ocular con hasta 1 mes de duración en conejos NZW, hasta 6 meses en conejos Dutch-Belted (DB), hasta 1 mes en perros y hasta 1 año en monos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

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

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

Brimonidina

Ningún efecto ocular o sistémico relacionado con el tratamiento se produjo en los monos cynomolgus cuando se aplicó tartrato de brimonidina tópicamente en el ojo dos veces al día durante un año en distintas concentraciones. La concentración más alta (0,8%), equivalente a la dosis de tartrato de brimonidina de 0,106 base mg/kg/día, produjo 10 veces la concentración plasmática máxima del medicamento que se haya observado en los humanos tratados con 1 gota de ALPHAGAN al 0,2% dos veces al día en cada ojo por 10 días y 13 veces la concentración plasmática del medicamento observada en humanos tratados con 1 gota de solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0,15% en ambos ojos 3 veces al día.

Timolol

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Toxicología Sistémica

TRIPLENEX

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

Bimatoprost

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

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

Brimonidina

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

Se observaron efectos farmacológicos de bradicardia sinusal, hipotensión y sedación temporal relacionadas con la dosis en monos cynomolgus con dosis orales de tartrato de brimonidina de 0,5 mg/kg/día, la dosis más alta administrada, por 1 año. No obstante, las exámenes macroscópicas y microscópicas no revelaron ninguna toxicidad presente en los órganos. Esta dosis produjo 45 veces las concentraciones máximas plasmáticas vistas en los humanos a los que se les administró 1 gota de COMBIGAN en ambos ojos 2 veces al día.

Timolol

El maleato de timolol administrado oralmente a ratas o perros con dosis hasta 50 mg/kg/día durante máximo 4 meses no produjo toxicidad relacionada con el medicamento.

Estudios de Carcinogenicidad y Genotoxicidad

Bimatoprost

El bimatoprost no fue carcinogénico ni en ratones o en ratas al administrar por sonda vía oral una dosis de hasta 2 mg/kg/día y 1 mg/kg/día respectivamente, durante 104 semanas, dando valores de ABC en las dosis máximas aproximadamente de 1.300 y 2.000 veces mayores que el valor en humanos resultado del régimen de combinación clínica de 0.03% bimatoprost/0.5% timolol.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

No se observaron efectos carcinogénicos relacionados al tartrato de brimonidina ni en estudios de ratones o en ratas después de un tratamiento de 21 y 24 meses, respectivamente. En estos estudios, la administración dietaria del tartrato de brimonidina a dosis de hasta 2,5 mg/kg/día en ratón y 1,0 mg/kg/día en ratas alcanzó 150 y 210 veces, la concentración plasmática C_{max} en humanos tratados con 1 gota de solución de 0.2% tartrato de brimonidina /0.5% timolol (COMBIGAN) en ambos ojos dos veces al día. El tartrato de brimonidina no es considerado como un peligro genotóxico. El tartrato de brimonidina no fue mutagénico o clastogénico en una serie de estudios in vitro e in vivo, incluidas las pruebas de mutación reversa bacterial de Ames, ensayo de aberración cromosomal en células de ovario de hámster chino (CHO) y tres estudios in vivo en ratones CD-1: ensayo huésped mediado, estudio citogénico y ensayo letal dominante.

Timolol

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

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

Estudios de Fertilidad

Bimatoprost

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, no hubieron efectos relacionados con el fármaco a dosis orales de 0.6 mg/kg/día en el rendimiento reproductivo femenino o masculino, toxicidad materna o paterna, parámetros de análisis de esperma, parámetros de implantación uterina o disponibilidad embrional. Las dosis altas producidas a una C_{max} 160 veces más altas que en los humanos administrando la combinación 0.03% bimatoprost/0.5% timolol. A pesar de que el ABC de 0.6mg/kg/día no fue determinada en este estudio en particular, se puede inferir como el valor de 710 veces el valor administrado a los humanos en el régimen clínico de la información de exposición en un estudio de desarrollo embriofetal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA**

No ocurrió una reducción en el rendimiento de la fertilidad y reproducción en ratas macho cuando fueron tratados durante 70 días antes del apareamiento y en ratas hembra cuando fueron tratadas durante 14 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación y lactación con dosis orales de tartrato de brimonidina.

En este estudio los niveles más altos de tartrato de brimonidina (0.66 mg base/kg/día) alcanzaron valores diarios de exposición ABC de 130 veces los vistos en humanos tratados con una gota de solución de tartrato de 0.2% brimonidina/0.5% timolol (COMBIGAN) en ambos ojos dos veces al día.

Timolol

Los estudios de reproducción y fertilidad de timolol en ratas demostraron que no hay efectos adversos en la fertilidad de hembras o machos a dosis de hasta 5100 veces la dosis diaria de la combinación 0.03% bimatoprost/ 0.5% timolol en humanos.

Estudios de desarrollo Embrio Fetal**Bimatoprost**

En un estudio del desarrollo embrio-fetal en ratones CD-1 a los que se les dio 0,3 y 0,6 mg/kg/día bimatoprost oralmente, la toxicidad maternal fue evidente en un porcentaje pequeño de abortos gestacionales tardíos (días 16-17) y parto prematuro. No hubo ninguna toxicidad maternal con bimatoprost 0,1 mg/kg/día (C_{max} fue 28 veces mayor que el de los humanos a los que se les dio un régimen clínico combinado de bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%). El nivel mínimo sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 0,6 mg/kg/día de bimatoprost, que produjo una AUC_{de} 490 veces mayor que el de los humanos con el régimen clínico.

Brimonidina

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

Timolol

Los estudios de teratogenicidad con timolol en ratones, ratas y conejos con dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (8.600 veces la dosis diaria de bimatoprost 0,03%/ timolol 0,5% en los humanos) no mostró ninguna evidencia de malformaciones fetales. Aunque se observó osificación fetal tardía con esta dosis en las ratas, no hubo efectos adversos en el desarrollo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

postnatal de las crías. Las dosis de 1.000 mg/kg/día (170.000 veces la dosis diaria de bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% en los humanos) fueron tóxicas para las madres en los ratones y llevó a un mayor número de reabsorciones fetales. También se observaron reabsorciones fetales en conejos con dosis 8.300 veces la exposición sistémica después de una dosis oftálmica recomendada diariamente en los humanos, en este caso sin una toxicidad maternal evidente.

Estudios Prenatal y Posnatal

Bimatoprost

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

Brimonidina

Las capacidades reproductivas (supervivencia, desarrollo y comportamiento) de las ratas de generaciones F₁ y F₂ no se vieron afectadas cuando se administró oralmente tartrato de brimonidina a las ratas de generación F₀ desde el día 16 de gestación hasta el día 20 de lactancia. A pesar de que los niveles sanguíneos del medicamento no se determinaron en ese estudio, se estimó que la dosis alta de tartrato de brimonidina (0,66 base mg/kg/día) alcanzó una AUC de valores de exposición diaria que eran 130 veces mayores que los valores similares estimados en los humanos tratados con 1 gota de COMBIGAN en ambos ojos, 2 veces por día.

15.- PRESENTACION

Solución Oftálmica

Caja de cartón con frasco gotario con ~~2.5 mL, 5.0 mL, 7.5 mL y 10 mL~~ **Indicar según lo autorizado en el registro sanitario**

16.- CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

La botella debe mantenerse bien cerrada cuando no esté en uso. Mantener el producto fuera del alcance de los niños. ~~Almacenar a no más de 30°C.~~ **Indicar según lo autorizado en el registro sanitario.**

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

REFERENCIAS

Clinical Study Reports

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

Allergan, Inc. CSR 190342-016T (dated 14Sep01): A Single-center, Randomized, Double-masked, Crossover Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Profile of Twice-Daily

Administration of 0.2% Brimonidine Tartrate/0.5% Timolol Fixed-Combination Ophthalmic Solution Compared with ALPHAGAN (0.2% Brimonidine Tartrate) and Timoptic (0.5% Timolol Maleate) Monotherapy Twice Daily, in Normal, Healthy, Adult Subjects for Seven Days

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

Allergan, Inc. CSR 192024-006 (PK-98-119) [dated 1998]: An Open-label Study of the Pharmacokinetics and Safety Profile Following Single and Multiple Ocular Doses of AGN 192024 0.03% Solution in Normal, Healthy Volunteers (Covance Laboratories Inc.)

Allergan, Inc. CSR 192024-008 (PK-00-038) [dated 2000]: A Multi-center, Double-masked, Randomized, Parallel, Three-month Study (with Treatment Extended to One Year) of the Safety and Efficacy of AGN 192024 0.03% Ophthalmic Solution, Administered Once-daily or Twice-daily Compared with Timolol 0.5% Ophthalmic Solution Administered Twice-daily, in Subjects with Glaucoma or Ocular Hypertension

Allergan, Inc. CSR 192024-009 (PK-00-039) [dated 2000]: A Multi-center, Double-masked, Randomized, Parallel, Three-month Study (with Treatment Extended to One Year) of the Safety and Efficacy of AGN 192024 0.03% Ophthalmic Solution, Administered Once-daily or Twice-daily Compared with Timolol 0.5% Ophthalmic Solution Administered Twice-daily, in Subjects with Glaucoma or Ocular Hypertension

Allergan, Inc. CSR192024-018T (dated 14Mar05): A Multicenter, Double-Masked, Randomized, 3-Arm Parallel Study, for 3 Months (with a 9-Month, Masked Extension) of the Safety and Efficacy of Bimatoprost 0.03%/Timolol 0.5% Combination Ophthalmic Solution Once Daily Compared with Timolol 0.5% Monotherapy Twice Daily and Bimatoprost 0.03% Monotherapy Once Daily in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension

Allergan, Inc. CSR 192024-021T/ PK-03-230 (dated 23Feb05): A Multicenter, Double-Masked, Randomized, 3-Arm Parallel Study, for 3 Months (with a 9-Month, Masked Extension) of the Safety and Efficacy of Bimatoprost 0.03%/Timolol 0.5% Combination Ophthalmic Solution Once Daily Compared with Timolol 0.5% Monotherapy Twice Daily and Bimatoprost 0.03% Monotherapy Once Daily in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

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

Allergan, Inc. CSR 192024-501 (dated 27Jul00): A Twelve-Week, Multi-Center, Investigator Masked, Randomized, Parallel Comparison of the Safety and Efficacy of AGN 192024 0.03% Ophthalmic Solution Administered Once-Daily or Twice-Daily With Latanoprost 0.005% Ophthalmic Solution, Adjunctively with Topical Beta-Blockers, in Subjects with Glaucoma or Ocular Hypertension

Allergan, Inc. CSR 192024-502 (dated 25May01): A Twelve-Week, Multi-Center, Double Masked, Randomized, Vehicle-Controlled, Parallel Study of the Safety and Efficacy of AGN 192024 0.03% Ophthalmic Solution Administered Once-Daily or Twice-Daily, Adjunctively with Topical Beta-Blockers, in Subjects with Glaucoma or Ocular Hypertension (with a Nine-Month Active Double-Masked Extension)-12 Month Report.

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

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

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

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

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

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

Allergan, Inc. Study PK-99-001 (dated 03Mar99): A Single-Center, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Mass Balance and Safety of ³H-AGN 192024 Following a Single Intravenous Administration in Normal, Healthy, Male Subjects (Covance Laboratories, Madison, WI)

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

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

Non-clinical Study Reports

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Allergan, Inc. Study ALG/10 (dated Jul 1992): AGN 190342-LF: Preliminary Toxicity Study in Mice by Dietary Administration for 13 Weeks [Huntingdon Research Centre, Ltd. (Cambridgeshire, England)]

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

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

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

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

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

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

Allergan, Inc. Study ALG 044/982455 (dated 1998): Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period 1

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

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

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

Allergan, Inc. Study BIO-00-329 (dated 2000): Iris Color and Pigment Changes in Cynomolgus Monkeys After 1 Year of Topical Treatment with AGN 192024, AGN 192151, and Latanoprost (TSI Redfield Study Reports 007-004, 007-005)

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

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

Allergan, Inc. Study BIO-94-005 (dated Feb 1994): Effects of Alpha-2-Agonists, Brimonidine and Clonidine, on Arteriolar Caliber in the Microvasculature Associated with 1375 Human Retinal Xenografts in the Hamster Cheek Preparation

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

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

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

Allergan, Inc. Study BIO-95-085 (dated 25Apr95): The Pharmacology of AGN 192024

Allergan, Inc. Study BIO-95-087 (dated 1995): *In vitro* Metabolism of AGN 192024 in Human Ocular, Lung and Liver Homogenates 1388

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Allergan, Inc. Study PK-94-074 (dated Aug 1994): 14C-AGN 190342-LF: Ocular Pharmacokinetic Studies After Multiple Ocular Doses to Cynomolgus Monkeys (Huntingdon 1425 Research Centre ALG/24)

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

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

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

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

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

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

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

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

Allergan, Inc. Study PK-98-003 (Amendment 2) [dated 01Jan98]: Ocular Pharmacokinetics and Metabolism of ³H-AGN 192024 in Monkeys for TSI Study Titled "A Study to Determine the Ocular Absorption and Tissue Distribution of ³H-AGN 192151 and ³H-AGN 192024 After a Single Ocular Dose to Cynomolgus Monkeys"

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

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Allergan, Inc. Study PK-1990-026 (dated Jan 1991): Mass Balance and Excretion of 14 C-1494 AGN 190342-LF After an Intravenous Dose to Rats

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

Allergan, Inc. Study PK-1991-013 (dated May 1991): Ocular Melanin Binding of AGN190342 In Vitro

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

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

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

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

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

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

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

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

Allergan, Inc. Study PK-1993-078 (dated 1993): *In vitro* Permeability Coefficients of a Series of PGF₂α Analogs Using Human Corneal and Scleral Tissue

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

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

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

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

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

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

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

Literature References

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

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

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

Brubaker RF, Schoff EO, Nan CB, Carpenter SP, Chen K, VanDenburgh AM. Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:19-24.

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

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

Burke J, Wheeler L, Manlapaz C, et al. Therapeutic use of α_2 -adrenoreceptor agonists in glaucoma. In: Lanier S, Limbird L, ed. *Alpha2-adrenergic receptors: structure, function and therapeutic implications.* UK: Harwood Academic Publishers 1996;179-187

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

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

Cantor LB, Hoop J, Wudunn D, et al. Levels of bimatoprost acid in the aqueous humour after bimatoprost treatment of patients with cataract. *Br J Pharmacol.* 2007;91:629-632.

Christiansen GA, Nau CB, McLaren JW, Johnson DH. Mechanism of ocular hypotensive action of bimatoprost (Lumigan) in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Ophthalmology.* 2004;111:1658-1662.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

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

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

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

Korte JM, Kaila T, Saari KM. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:430-435.

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

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

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

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

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

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

Schmitt C, Lotti VJ, Le Douarec JC. Penetration of timolol into the rabbit eye. *Arch 1619 Ophthalmol*. 1980;98:547-551.

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

Vermeij P, et al. The disposition of timolol in man. *J Pharm Pharmacol*. 1978;30:53-55. Walia HS, Walia SS, Emanuel ME. Sick sinus syndrome associated with topical timolol maleate instillation. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011;2:300-302.

Wan Z, Woodward DF, Cornell C, et al. Bimatoprost, prostamide activity, and conventional drainage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4107-4115.

Woodward DF, Krauss AH-P, Chen J, et al. Pharmacological characterization of novel antiglaucoma agent, bimatoprost (AGN 1929024). *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305:772-785.

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

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

Supporting Documents for Postmarketing Events

Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Allergy/Conjunctivitis Allergic (Brimonidine), 1636 2009

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIPLENEX SOLUCIÓN OFTÁLMICA

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

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

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

Other References

Allergan, Inc. Bimatoprost CCDS, version 8.0, 2014

Allergan, Inc. Brimonidine CCDS, version 2.0, 2012

ALPHAGAN P US Package Insert, 2011

CHMP Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) Annex 1 (Doc. Ref: CMDh/PhVWP/030/2011, Rev. 2, dated Sep 2011): Proposed Changes in SmPC Based on Class Review of Systemic Effects of Ophthalmic Beta-blockers

COMBIGAN US Package Insert, 2012

GANFORT UK Summary of Product Characteristics, 2012