

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%**

**1.- LUMIGAN UD** Solución oftálmica de Bimatoprost 0,03%

**2.- COMPOSICIÓN**

Cada mL de solución oftálmica contiene: Bimatoprost 0,3 mg. Excipientes: según fórmula aprobada en el registro sanitario.

**3.- FORMA FARMACÉUTICA**

LUMIGAN UD 0.03% (dosis única) en un vial estéril de 0,9 mL fabricado con polietileno de baja densidad. Cada vial se llena hasta un volumen de 0,4 ml. Cada paquete comercial contiene 30 viales.

**4.- INDICACIONES Y USO**

LUMIGAN UD está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto crónico e hipertensión ocular en adultos, (como monoterapia o terapia combinada con beta-bloqueadores).

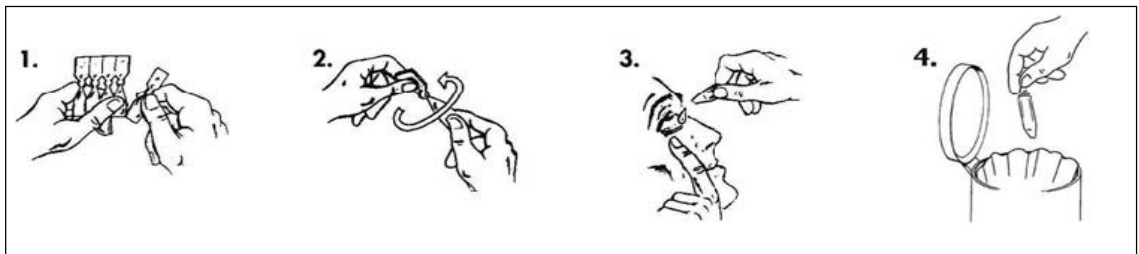
**5.- POSOLOGÍA Y METODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis recomendada es de una gota en el ojo (s) afectado, una vez al día, en la noche. La dosis de LUMIGAN UD no debe exceder a una dosis única diaria, pues se ha visto que la administración más frecuente puede disminuir el efecto hipotensor ocular.

LUMIGAN UD (bimatoprost) puede ser administrado concomitantemente con otros productos oftálmicos tópicos para reducir la hipertensión intraocular. Si está usando más de una droga oftálmica tópica, las drogas deben ser administradas con un intervalo de, por lo menos, 5 minutos.

**Modo de Aplicación**

Lávese las manos antes de usarlo. Asegúrese de que el vial este intacto antes de usar. La solución debe utilizarse inmediatamente después de abrir. Para evitar la contaminación, no deje que el extremo abierto del vial toque su ojo o cualquier otra cosa.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%**

1. Retire 1 vial de la tira.
2. Sujete el vial en posición vertical (con el tapón hacia arriba) y desenrosque el tapón.
3. Levemente tire el párpado inferior hasta formar una bolsa. Ponga el vial boca abajo y lo ajustará para liberar 1 gota en el (los) ojo (s) afectado (s). Parpadee un par de veces.
4. Bote el vial después de haberlo utilizado, incluso si hay un poco de solución.

**6.- CONTRAINDICACIONES**

LUMIGAN<sup>®</sup> UD está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a bimatoprost o a cualquier otro componente de la formulación.

**7.- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****7.1 Inflamación intraocular**

LUMIGAN<sup>®</sup> UD debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis), porque la inflamación puede ser agravada.

**7.2 Edema macular**

Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con solución oftálmica de bimatoprost para la PIO elevada. LUMIGAN<sup>®</sup> UD debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con un desgarro de la cápsula posterior del lente, o en pacientes con factores de riesgo conocidos del edema macular (por ejemplo: cirugía intraocular, oclusión de la vena retiniana, enfermedades inflamatorias oculares y retinopatía diabética).

**7.3 Pigmentación del iris**

El aumento de la pigmentación del iris se ha producido cuando se ha administrado una solución de bimatoprost. Los pacientes deben ser informados acerca de la posibilidad de un incremento de la pigmentación café del iris, que puede ser permanente.

El cambio de pigmentación es debido al aumento del contenido de melanina en los melanocitos y no a un aumento del número de melanocitos. Los efectos a largo plazo del aumento de la pigmentación no se conocen. Los cambios de color del iris observados con la administración de bimatoprost solución oftálmica pueden no ser notorios por varios meses a años. Ni pecas ni nevos del iris parecen ser afectados por el tratamiento.

**7.4 Pigmentación del párpado**

Se ha reportado que Bimatoprost causa cambios de pigmentación (oscurecimiento) en los tejidos. Cuando LUMIGAN<sup>®</sup> 0,03% (Multidosis) fue infundido directamente en el ojo (para el tratamiento de la presión intraocular elevada), se han reportado cambios en la pigmentación tales como un aumento en el tejido periorbital (párpado), las pestañas y el iris.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%

Se ha informado que la pigmentación del tejido periorbital ha sido reversible en algunos pacientes.

#### **7.5 Crecimiento del vello fuera del área de tratamiento**

Existe la posibilidad de que se produzca el crecimiento del vello en las zonas donde la solución de LUMIGAN<sup>®</sup> UD tenga contacto repetido con la superficie de la piel.

Es importante aplicar LUMIGAN<sup>®</sup>UD según las instrucciones para evitar que escurra hacia la mejilla u otras áreas de la piel).

#### **7.6 Contaminación y Lesiones**

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de frascos de dosis múltiples de productos oftálmicos tópicos. En la mayoría de los casos los frascos habían sido contaminados por pacientes, que presentaban enfermedades oculares recurrentes. Pacientes con una alteración en la superficie ocular presentan un mayor riesgo de desarrollar queratitis bacteriana.

Los pacientes deben ser instruidos para evitar que la punta del frasco entre en contacto con cualquier otra superficie, ya que podría contaminarse y provocar lesiones en los ojos.

#### **7.7 Uso de Viales de dosis única**

Cada vial está destinado únicamente a un solo tratamiento en el (los) ojo(s) afectado(s). Desechar la solución restante del vial inmediatamente después de su uso.

#### **7.8 Posible Crecimiento de Pestañas**

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser informados de la posibilidad de crecimiento de las pestañas ya que se ha observado durante el tratamiento con análogos de las prostaglandinas, incluyendo LUMIGAN<sup>®</sup> UD.

#### **7.9 Condiciones inflamatorias o Glaucoma**

LUMIGAN<sup>®</sup> UD no ha sido estudiado en pacientes con afecciones inflamatorias oculares, neovascular, inflamaciones, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma congénito o glaucoma de ángulo estrecho.

#### **7.10 Uso con Análogos de Prostaglandina**

En estudios con LUMIGAN<sup>®</sup> UD 0.03% en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, se ha demostrado que la exposición frecuente del ojo a más de una dosis de bimatoprost al día puede disminuir el efecto reductor de la PIO. Los pacientes que utilizan LUMIGAN<sup>®</sup> UD con otros análogos de prostaglandinas deben ser monitorizados para detectar cambios en la presión intraocular.

#### **7.11 Uso de Lentes de Contacto**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%

Los lentes de contacto deben retirarse antes de la aplicación de la solución y pueden ser reinsertados 15 minutos después de su administración.

#### 8.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos.

No se esperan interacciones medicamentosas en seres humanos, ya que las concentraciones sistémicas de bimatoprost son extremadamente bajas (menos de 0,2ng/mL) después de la administración ocular de una solución de bimatoprost 0,03%. Bimatoprost es biotransformado por múltiples enzimas y vías. En estudios preclínicos en ratas y monos, no se han observado efecto sobre las enzimas hepáticas que metabolizan fármacos.

El uso concomitante de agentes antiglaucomatosos distintos a los beta-bloqueadores tópicos LUMIGAN<sup>®</sup> UD, no ha sido evaluado durante la terapia coadyuvante del glaucoma.

En estudios con LUMIGAN<sup>®</sup> UD 0.03 % en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, se ha observado que la exposición del ojo a más de una dosis de bimatoprost diaria puede reducir el efecto reductor de la presión intraocular. Los pacientes que utilizan estos productos con otros análogos de prostaglandina deben ser monitorizados para detectar cambios en la presión intraocular

#### 9.- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

##### 9.1 EMBARAZO Y LACTANCIA

###### Embarazo

Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría C.

No hay estudios adecuados y bien controlados de la administración de LUMIGAN<sup>®</sup> UD en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de la reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, LUMIGAN<sup>®</sup> UD se debe administrar durante el embarazo, sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

###### Madres en período de lactancia

No se sabe si la solución de LUMIGAN<sup>®</sup> UD se excreta en la leche humana, aunque en estudios en animales se ha visto que bimatoprost se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administre **LUMIGAN<sup>®</sup> UD** a una mujer en período de lactancia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%****Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad**

El bimatoprost no fue mutagénico ni clastogénico en el test de Ames, en los tests en linfoma o micronucleares de ratones.

Bimatoprost no fue carcinogénico, ya sea en ratones o ratas cuando fue administrado vía oral una dosis de 2mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 192 y 291 veces la dosis recomendada para humanos.)

Bimatoprost no dañó la fertilidad en ratas machos ni hembras sometidas a dosis hasta los 0,6 mg/kg/día (aproximadamente 103 veces la dosis recomendada para humanos).

**9.2 USO PEDIÁTRICO**

El uso en pacientes pediátricos no ha sido evaluado por lo tanto, no se recomienda en niños o adolescentes.

**9.3 USO GERIÁTRICO**

En general no se han observado diferencias clínicas en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y otros pacientes adultos.

**9.4 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINARIAS.**

Como con todas las medicaciones oculares, si tiene visión borrosa transitoria durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinaria.

**10.- REACCIONES ADVERSAS**

Un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, con grupo control activo, comparó la eficacia y seguridad de bimatoprost 0,03% solución oftálmica sin conservantes con LUMIGAN- (solución oftálmica de bimatoprost) 0.03% (multidosis) en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. Se trataron una vez al día durante 3 meses. Un total de 302 y 295 pacientes de los grupos de tratamiento fueron asignados al azar a bimatoprost 0.03% sin preservantes y LUMIGAN 0.03% (multidosis), respectivamente.

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas que se consideraron que fueron relacionados con el tratamiento en  $\geq 1\%$  de los pacientes durante el tratamiento con bimatoprost 0,03% PF (sin preservante, por 3 meses). La mayoría eran ocular, leve y ninguno fue grave.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%

	Bimatoprost 0.03% sin preservante (UD) N= 301
<b>Trastornos oculares</b>	
Hiperemia conjuntival	72 (23.9%)
Prurito ocular	12 (4.0%)
Queratitis punteada	9 (3.0%)
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	7 (2.3%)
Ojo seco	5 (1.7%)
Crecimiento de las pestañas	5 (1.7%)
Dolor en los ojos	4 (1.3%)
Irritación de los ojos	3 (1.0%)
Eritema de párpado	3 (1.0%)
<b>Trastornos en la Piel y tejido subcutáneo</b>	
Hiperpigmentación de la piel	3 (1.0%)

Las siguientes reacciones adversas tuvieron una incidencia < 1%.

**Trastornos oculares:** Visión borrosa, crecimiento del pelo (vello) anormal, hiperpigmentación del iris, aumento del lagrimeo, edema conjuntival, astenopia, prurito de párpados, edema de párpados, fotofobia

**Trastornos del sistema nervioso:** Dolor de cabeza

## EXPERIENCIA POSTMARKETING

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-comercialización de LUMIGAN<sup>®</sup> UD en la práctica clínica. Debido a que son reportados voluntariamente por una población de tamaño desconocido, las estimaciones de la frecuencia no se pueden realizar.

**Trastornos respiratorios y torácicos:** Asma, exacerbación del asma, disnea.

## 11.- SOBREDOSIS

No se dispone de información sobre la sobredosis en humanos. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

Si se ingiere accidentalmente LUMIGAN<sup>®</sup> UD, la siguiente información puede ser útil: en estudios en ratas y ratones a corto plazo, dosis orales de bimatoprost de hasta 100 mg/kg/día no produjeron toxicidad. Esta dosis expresada como mg/m<sup>2</sup> es al menos 32

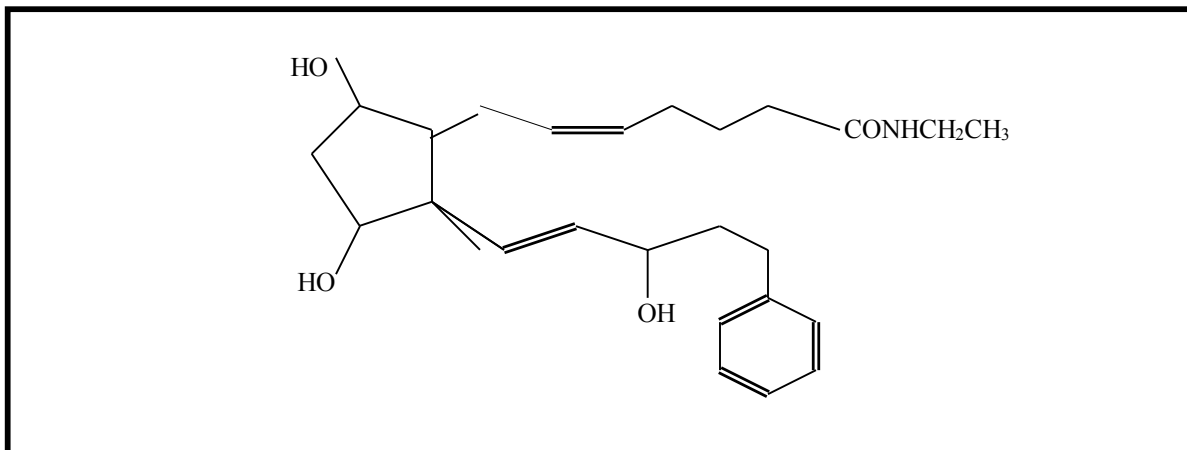
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%**

veces mayor que la cantidad de bimatoprost al que estaría expuesto un niño de 10 kg al ingerir accidentalmente todo el contenido de un paquete ( 30 viales de dosis única; 0,4 mL por vial; 12 mL).

**12.- DESCRIPCIÓN**

LUMIGAN<sup>®</sup> UD. Bimatoprost Solución oftálmica 0,03% es una prostamida con una potente actividad hipotensiva ocular. Su nombre químico es (Z)-7[ (1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihidroxi-2-[1E,3S)- 3-hidroxi-5-fenil-1-pentenil]ciclopentil]-5-N-etilheptenamida. Su fórmula molecular es C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>04</sub>

Su estructura química es:



gua.  
con

una osmolalidad de aproximadamente 290 mOsmol/kg.

**13.- FARMACOLOGÍA CLÍNICA****Mecanismo de acción**

Bimatoprost es una prostamida, un análogo sintético de la prostaglandina F<sub>2α</sub> (PG F<sub>2α</sub>) con potente actividad hipotensora ocular. Selectivamente imita los efectos de una sustancia natural recientemente descubierta, la prostamida F<sub>2α</sub>. Ella es biosintetizada a partir de la anandamida por una vía que involucra la COX-2, pero no la COX-1, sugiriendo una nueva vía que lleva a la síntesis de amidas lipídicas endógenas que reducen la presión intraocular (PIO). El bimatoprost difiere de las prostaglandinas pues no estimula ningún receptor prostanoídeo previamente descrito, no es mitógena, no contrae el útero humano y es electroquímicamente neutro. El bimatoprost reduce la PIO en humanos porque aumenta el flujo del humor acuoso tanto a través de las redes trabeculares como de la ruta úveo-escleral.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%****Farmacocinética****Absorción**

Bimatoprost penetra en la córnea humana y esclerótica in vitro. Después que fue administrada 1 gota de solución oftálmica 0,03% una vez al día en ambos ojos de 15 sujetos sanos por 2 semanas, las concentraciones plasmáticas alcanzaron el peak en 10 min. y estuvieron bajo el límite de detección (0,025 ng/ml) en la mayoría de los sujetos dentro de 1,5 horas después de la administración. Los valores de la  $C_{máx}$  promedio y de la  $AUC_{0-24 \text{ horas}}$  fueron semejantes en los días 7 y 14 en aproximadamente 0,08 ng/ml y 0,09 ng.hr/ml, respectivamente, indicando que el estado de equilibrio fue alcanzado durante la primera semana de aplicación ocular.

En pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, las concentraciones plasmáticas de bimatoprost fueron similares a aquellas observadas en sujetos sanos y no hubo acumulación sistémica significativa de droga en el transcurso del tiempo.

**Distribución**

El bimatoprost se distribuye moderadamente en los tejidos orgánicos con un volumen de distribución de equilibrio de 0,67 l/kg. En la sangre humana, bimatoprost permanece principalmente en el plasma. Aproximadamente el 12% de bimatoprost permanece no ligado en el plasma humano. Estudios en conejos y monos mostraron que después de aplicación tópica el bimatoprost se distribuyó principalmente en el segmento anterior del ojo, alcanzando las concentraciones más elevadas en la conjuntiva, córnea, esclerótica, iris y el cuerpo ciliar.

**Metabolismo**

El bimatoprost no es extensamente metabolizado en el ojo humano y es el principal compuesto circulante en la sangre una vez que alcanza la circulación sistémica después de la administración ocular.

Bimatoprost sufre de glucoronidación, hidroxilación, N-deetilación y desamidación para formar una variedad de metabolitos.

Los metabolitos más abundantes son conjugados glucurónidos, los que no se espera que sean farmacológicamente activos.

**Eliminación**

Después de una administración de una dosis intravenosa de bimatoprost marcado con radio ( $3,12 \mu\text{g/kg}$ ) a 6 voluntarios sanos, la concentración plasmática máxima de droga no alterada fue 12,2 ng/ml al máximo y decreció rápidamente con una vida media de eliminación de aproximadamente 45 minutos. El clearance plasmático total de



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%**

bimatoprost fue 1,5 l/hr/kg. Hasta el 67% de la dosis administrada fue excretada en la orina mientras que el 25% de la dosis fue encontrada en las heces.

**Estudios clínicos**

La PIO elevada presenta un mayor factor de riesgo en pérdida del campo visual en glaucomatosos. Mientras más alto es el nivel de PIO, mayor probabilidad de daño del nervio óptico y pérdida del campo visual.

En 2 estudios clínicos bien controlados de pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (N=715), los pacientes tuvieron un promedio base de PIO de 26mm Hg. El efecto de disminución de PIO de LUMIGAN® UD (bimatoprost solución oftálmica) 0,03% una vez al día(en la tarde) fue de 8-9mm de Hg medido 12 horas después de la administración, con aproximadamente el 50% de los pacientes que mantuvieron presiones abajo de 17 mm de Hg. Dos de 474 pacientes (0,4%) tratados con LUMIGAN® UD una vez al día discontinuaron por falta de eficacia. La reducción de PIO con LUMIGAN® UD fue clínica y estadísticamente más efectiva que con timolol 0,5% administrado 2 veces al día (6-7 mm de Hg) en todos los puntos de medición a través del día. En los ensayos clínicos no se observaron efectos sobre la frecuencia cardiaca ni la presión arterial.

La reducción de la presión intraocular se inicia aproximadamente 4 horas después de la primera administración alcanzando el efecto máximo dentro de aproximadamente 8 a 12 horas. La duración del efecto se mantiene por lo menos 24 horas.

En pacientes con historia de enfermedades hepáticas o valores basales anormales de alanino- aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y/o bilirrubina, LUMIGAN UD no tuvo efectos adversos en la función hepática durante 24 meses.

**14.- ALMACENAMIENTO**

LUMIGAN UD debe ser almacenado en su envase original a no más de 25°C.

- Mantener lejos del alcance de los niños.
  - Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad
- Número de Lote, fecha de fabricación y vencimiento: Ver en el estuche.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%**

CCDS V8.0 – Mar. 2014\_ V.RA06\_14

**BIBLIOGRAFIA:**

## DESCRIPCION

NDA Section 4 A.2 Active Pharmaceutical Ingredient NDA Section 4A.3 Drug Product

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- PK-99-052 Metabolite profile of anandamide and formation of prostaglandin F<sub>2</sub>α-1-ethanolamide in mice following a single intravenous administration of <sup>3</sup>H-anandamide. H. Usansky/Allergan, 1999.
- PK-99-053 Biosynthesis of PGF<sub>2</sub>α 1-ethanolamide from anandamide using cyclo-oxygenase-2 and prostaglandin F synthase *in vitro*. H. Usansky/Allergan, 1999.
- BIO-99-308 The pharmacology of Prostaglandin PGF<sub>2</sub>α 1-ethanolamide -D. Woodward/Allergan, 1999.
- BIO-98-273 Effects of AGN 192024 on the isolated uterus from rabbit, mouse, rat, and human. J. Chen/Allergan, 1998.
- BIO-98-277 Comparison of the effects of AGN 192024, AGN 192151, natural prostaglandins and analogs on DNA synthesis. J. Chen/Allergan, 1998.
- 192024-011 A single-center, paired-comparison mechanism of action study of AGN 192024 in normal, healthy, volunteers. S. Carpenter/Allergan, 2000.

## FARMACOCINÉTICA

- 192024-006 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 Clinical Research Unit/Allergan, 1998.
- PK-98-119 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. M. Cherukury/Allergan, 1998.
- 192024-008 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B.Kamm/Allergan, 2000.
- 192024-009 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B.Kamni/Allergan, 2000.
- PK-OO-038 A therapeutic drug monitoring report summarizing the 3 month data from the Allergan study 192024 009-00 title "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 patients with glaucoma or ocular hypertension." S. Yu/Allergan, 2000.
- PK-OO-039 A therapeutic drug monitoring report summarizing the 3 month data from the Allergan study 192024 009-00 title "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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%**

daily compared with timolol 0.5% ophthalmic solution administered twice daily, in patients with glaucoma or ocular hypertension." S. Yu/Allergan, 2000.

**DISTRIBUCION**

- 192024-005 A single-center, open-label study of the pharmacokinetics, mass balance and safety of 3 H-AGN 192024 following a single intravenous administration in normal, healthy, male volunteers. Covance Clinical Research Unit/Allergan, 999.
- PK-99-001 A Single-Center, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Mass Balance and Safety Of 3 H-AGN 192024 Following a Single Intravenous Administration in Normal, Healthy, Male Subjects. J. Usansky/Allergan, 1999.
- PK-99-121 *In vitro* Protein Binding of 3H-AGN 192024 in Human Plasma, Serum Albumin and • 1 Acid Glycoprotein Using Ultrafiltration. R. Matsumoto/Allergan, 1999.
- PK-99-109 Autoradiography following repeat ocular Instillation of <sup>3</sup>H-AGN 192024 to albino rabbits. Huntingdon Life Sciences, 1999.

**METABOLISMO**

- BIO-95-087 *In vitro* metabolism of AGN 192024 in human ocular, lung and liver homogenates. R. La; /Allergan, 1995.
- PK-95-013 *In vitro* metabolism of AGN 191045, AGN 192151 and AGN 192024 in human liver slices using high pressure liquid chromatography and mass spectrophotometry. M. Cherukury, A. Breau/Allergan, 1995.
- PK-97-004 *In vitro* metabolism of <sup>3</sup>H-AGN 192024 in rat, monkey and human liver slices. M. Cherukury/Allergan, 1997.
- PK-99-037 Identification of human hepatic cytochromes P-450 involved in the metabolism of AGN 192024. J. Ling/Allergan, 1999.
- PK-99-113 Metabolic profiles in rat, monkey, and human blood, urine and feces following a single intravenous administration of <sup>3</sup>H-AGN 192024. P. Rix and D. Dong/Allergan, 1999.
- PK-99-047 *In vitro* Metabolism of AGN 192024 in Microsomes of Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human. J. Ling/Allergan, 1999.

**ELIMINATION**

- 192024-005 A single-center, open-label study of the pharmacokinetics, mass balance and safety of <sup>3</sup>H-AGN 192024 following a single intravenous administration in normal, healthy, male volunteers. Covance Clinical Research Unit/Allergan, 1999.
- PK-99-001 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. J. Usansky/Allergan, 1999.

**ESTUDIOS CLÍNICOS**

- 192024-008 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular Hypertension. B. Kamm/Allergan, 2000.
- 192024-009 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B.Kamm/ Allergan, 2000.
- 192024-001 A five and one-half day safety and efficacy dose-response pilot study evaluating AGN 192024 0.01%, 0.03%

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%**

and 0.1 % ophthalmic solutions in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. A. VanDenburgh/Allergan, 1998.

- 192024-003 A one month, single-center, double-masked, randomized, parallel, vehicle-controlled morning dosing pilot study of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. C. Drain/Allergan, 2000.
- 192024-004 A one month, investigator-masked, parallel, randomized, safety and efficacy study of AGN 192024 0.03% and AGN 192151 0.06% ophthalmic solutions compared to vehicle Latanoprost 0.005% in patient with primary open-angle glaucoma or hypertension. A. VanDenburgh/Allergan, 1998.
- 192024-008 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B.Kamm/Allergan, 2000.
- 192024-009 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B.Kamm/Allergan, 2000.

**INDICATIONS AND USAGE**

- 192024-008 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B.Kamm/Allergan, 2000.
- 192024-009 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B.Kamm/Allergan, 2000.

**CUIDADOS**

- 192024-008 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B.Kamm/Allergan, 2000.
- 192024-009 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B.Kamm/Allergan, 2000.

**INFORMACIÓN PARA PACIENTES**

- 192024-008 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B.Kamm/Allergan, 2000.
- 192024-009 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B.Kamm/Allergan, 2000.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%**

## INTERACCION CON OTRAS DROGAS

192024-006 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 Clinical Research Unit/Allergan, 1998.

PK-98-119 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.M. Cherukury/Allergan, 1998.

## CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

G95BN52.503003 AGN 192024: Salmonella E-Coli mutagenicity assay. Microbiological Associates, Inc., 1995.

G95BN52.702005 AGN 192024: Mouse lymphoma mutagenesis assay. Microbiological Associates, Inc., 1996.

19471-0-4550ECD AGN 192024: *In-Vivo* mouse micronucleus assay. Covance Laboratories, Inc., 1998.

1801-013 AGN 192024: Oral (gavage) fertility and general reproduction in rats. Argus Research Laboratories, Inc., 1999.

1801-018 AGN 192024: Oral (gavage) developmental toxicity in rats. Argus Research Laboratories, Inc., 1998.

1801-020 AGN 192024: Oral (gavage) developmental and perinatal/postnatal reproduction toxicity, including a postnatal behavioral/functional evaluation in rats. Argus Research Laboratories, Inc., 2000.

## MADRES QUE AMAMANTAN

PK-98-096 H-AGN 192024 placental transfer and milk secretion in the rat following a single intravenous administration. Huntingdon Life Sciences, 1998.

## USO GERIÁTRICO

PK-OO-038 A therapeutic drug monitoring report summarizing the 3 month data from the Allergan study 192024- 009-00 title "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 patients with glaucoma or ocular hypertension." S. Yu/Allergan, 2000.

PK-OO-039 A therapeutic drug monitoring report summarizing the 3 month data from the Allergan study 192024- 009-00 title "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 patients with glaucoma or ocular hypertension." S. Yu/Allergan, 2000.

PK-OO-065 A Pharmacokinetic Report For "A SingleCenter, Open-Label, Pharmacokinetics And Safety Study of AGN 192024 0.03% Ophthalmic Solution Administered Twice-A-Day For Seven Days in Normal, Healthy, Elderly And Young Subjects". A. Suri /Allergan, 2000.

192024-012 A single center, open-label, pharmacokinetics and safety study of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution administered twice daily for seven days in normal, healthy, elderly and young patients. PPD Pharmaco/Allergan, 2000.

## REACCIONES ADVERSAS

192024-008 (3-month report) A multi-center, double-masked, randomized, parallel, three-month study (with treatment

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LUMIGAN UD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,03%**

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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B. Kamm/Allergan, 2000.

192024-009 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B Kamm/Allergan, 2000. NDA Section 8.8 Integrated Summary of Safety

**SOBREDOSIS**

TX97015 AGN 192024: A Two-Week Oral Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats, Allergan, 1997.

TX97016 AGN 192024: A Two-Week Oral Toxicity Study in Swiss-Webster Mice, Allergan, 1997.

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

192024-008 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B. Kamm/Allergan, 2000.

192024-009 (3-month report) 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 patients with glaucoma or ocular hypertension. B. Kammy/Allergan,2000.