

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GANFORT SOLUCIÓN OFTÁLMICA

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

GANFORT Solución oftálmica
Bimatoprost 0,03% y Timolol 0,5%, como maleato de timolol

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml. de GANFORT contiene bimatoprost 0,3 mg y timolol 5 mg. Ver lista completa de excipientes en sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACION

Frasco gotario de polietileno de baja densidad con tapa de poliestireno que contiene X ml de solución estéril de bimatoprost 0,03% y timolol 0,5%, como maleato.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que no responden adecuadamente a los beta bloqueadores tópicos o a los análogos de la prostaglandina.

4.2 Posología y método de administración

Dosis recomendada en adultos (incluyendo ancianos)

La dosis recomendada es una gota de GANFORT en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día, administrada ya sea de día o de noche. Se debe administrar a la misma hora cada día.

Si se pasa una dosis, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo planeado. La dosis no debe exceder una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) al día.

Para reducir una posible absorción sistémica, inmediatamente después de la instilación de cada gota, se recomienda que el saeco lagrimal se comprima en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) durante al menos 1 minuto.

Si se utiliza más de un medicamento oftalmológico tópico, los diferentes productos deben ser instilados por lo menos con una separación de 5 minutos.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
05 JUN 2014	
N° Ref.:	MT491440/13
N° Registro:	F-16196/12
Firma Profesional:	[Firma]

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática

GANFORT no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes.

Uso en niños y adolescentes

GANFORT sólo se ha estudiado en adultos, por lo que no se recomienda su uso en niños o adolescentes.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Enfermedad reactiva de vías respiratorias, incluyendo asma bronquial o historia de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo del nodo sinoauricular, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapaso, insuficiencia cardíaca descompensada, choque cardiogénico.

4.4 Cuidados especiales y precauciones para su uso

GANFORT debería ser usado con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (ej.: uveítis) porque la inflamación puede ser exacerbada.

Al igual que con otros agentes oftalmológicos de aplicación tópica, GANFORT puede ser absorbido sistémicamente. No se ha observado un aumento de la absorción sistémica de las sustancias activas individuales.

Debido al componente beta adrenérgico timolol, pueden ocurrir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares que se ven con los betas bloqueadores sistémicos.

La insuficiencia cardíaca debe estar adecuadamente controlada antes de comenzar la terapia con GANFORT. En los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca severa, deben vigilarse los signos de insuficiencia cardíaca y debe monitorearse su frecuencia cardíaca. Las reacciones cardíacas y respiratorias incluyen muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma y rara vez se ha reportado muerte asociada con insuficiencia cardíaca después de la administración de maleato de timolol.

Los beta bloqueadores también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo y causar empeoramiento de angina de Prinzmetal, trastornos circulatorios severos periféricos y centrales e hipotensión.

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

Los agentes beta bloqueadores adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes predispuestos a hipoglicemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente aquellos con diabetes lábil), ya que los beta bloqueadores pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglicemia aguda.

Mientras se reciban beta bloqueadores, aquellos pacientes con antecedentes de atopía o antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alérgenos pueden no responder a la dosis usual de adrenalina utilizada para tratar reacciones anafilácticas.

En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática leve o niveles anormales de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y/o bilirrubina en la basal, el bimatoprost no ha tenido ninguna reacción adversa sobre la función hepática a lo largo de 24 meses. No existen reacciones adversas conocidas de timolol oftálmico en la función hepática.

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad del crecimiento de las pestañas, oscurecimiento de la piel palpebral y el incremento en la pigmentación del iris, ya que éstos se han observado durante el tratamiento con bimatoprost y GANFORT. Algunos de estos cambios pueden ser permanentes y pueden conducir a diferencias en la apariencia entre los ojos si sólo un ojo es tratado. Después de discontinuar GANFORT, la pigmentación del iris puede ser permanente. Después de 12 meses de tratamiento con GANFORT, la incidencia de pigmentación del iris fue del 0.2%. Después de 12 meses de tratamiento con bimatoprost colirio simple, la incidencia fue 1.5% y no se incrementó después de 3 años de tratamiento.

Los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de aumento de la pigmentación café del iris, ya que es probable que sea permanente. El cambio de pigmentación se debe por el aumento de contenido de melanina en los melanocitos en lugar de un aumento en el número de melanocitos. No se conocen los efectos a largo plazo del incremento de la pigmentación del iris. Ni los nevus ni las pecas del iris se ven afectados por el tratamiento. Se ha reportado que GANFORT causa cambios en la pigmentación de los tejidos. Los cambios en la pigmentación más frecuente han sido el aumento de la pigmentación de la piel periocular y oscurecimiento de las pestañas. La pigmentación del tejido periorbitaria se ha informado que es reversible en algunos pacientes.

Se ha reportado Edema Macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con GANFORT. GANFORT debe utilizarse con precaución en pacientes con afaquia, pacientes con pseudoafaquia con capsula posterior del cristalino rota o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (por ejemplo cirugía intraocular, oclusión de la vena retinal, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

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

Se puede producir crecimiento de cabello en las zonas donde GANFORT se utilice repetidamente si tiene contacto con la superficie de la piel. Por lo tanto, es importante aplicar GANFORT según las instrucciones para evitar el contacto con otras áreas de la piel (ej.: Mejilla). Estudios con Bimatoprost 0.03% en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, se ha demostrado que la exposición de más de una dosis diaria puede disminuir el efecto reductor de la PIO. Los pacientes que utilizan soluciones oftálmicas de bimatoprost con otros análogos de prostaglandinas deben ser monitorizados para detectar cambios en la presión intraocular.

El conservante en GANFORT, cloruro de benzalconio, puede causar irritación ocular. Se deben retirar los lentes de contacto antes de la aplicación, esperando por lo menos 15 minutos antes de la re inserción. Se sabe que el cloruro de benzalconio altera la coloración de los lentes de contacto blandos. Se debe evitar el contacto con lentes de contacto blandos.

Se ha reportado que el cloruro de benzalconio causa queratopatía perforante y/o queratopatía tóxica ulcerativa. Por lo tanto, se requiere monitoreo al utilizar GANFORT de forma frecuente o prolongada en pacientes con ojo seco o donde la cornea esté comprometida.

GANFORT no se ha estudiado en pacientes con condiciones oculares inflamatorias, glaucoma neovascular, glaucoma inflamatorio, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma congénito o glaucoma de ángulo estrecho.

Trastornos Cardiacos: GANFORT debe ser usado con precaución en pacientes con Hipertensión y enfermedades cardiovasculares (ej.: enfermedad cardíaca coronaria, angina Prinzmetal's e insuficiencia cardíaca). Pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares deberían ser vigilados para detectar signos de deterioro de estas enfermedades. Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los Beta-bloqueadores se deben administrar con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Trastornos vasculares: Pacientes con alteraciones circulatorias periféricas graves (ej.: fenómeno Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Enfermedad pulmonar obstructiva: Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva con intensidad leve o moderada, deben en general no recibir productos que contengan Beta-bloqueadores, incluyendo GANFORT, sin embargo, si GANFORT se considera necesario en estos pacientes, se debe administrar con precaución.

Enfermedades corneales: Beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir sequedad en los ojos. Pacientes con enfermedades corneales deberían ser tratados con precaución.

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

Desprendimiento coroideo: se ha reportado desprendimiento coroideo después de procedimientos de filtración con la administración de la terapia supresora acuosa (Timolol).

Otros agentes Beta-bloqueadores: Se debe tener precaución cuando se utiliza en forma concomitante con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos, debido a la posibilidad de un efecto aditivo beta-bloqueador. La respuesta de estos pacientes debería ser monitoreada. El uso de 2 agentes bloqueadores Beta-adrenérgicos tópicos no es recomendada.

Anestesia quirúrgica: Beta-bloqueadores oftálmicos pueden perjudicar la taquicardia compensatoria e incrementar el riesgo de hipertensión cuando es usado en conjunto con anestésicos. Se le debe informar al anestesista si el Paciente está utilizando GANFORT.

General

Pacientes con lentes de contactos blandos deben ser instruidos en la remoción de los lentes de contactos antes de la administración de GANFORT y esperar 15 minutos antes de volver a utilizar los lentes. También se recomienda evitar que la punta del gotero toque el ojo o estructuras circundantes para evitar lesiones en los ojos y la contaminación de las gotas oculares.

4.5 Interacción con otros productos medicamentosos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

Existe potencial para efectos aditivos resultando en hipotensión y/o marcada bradicardia cuando se administran colirios que contengan timolol concomitantemente con bloqueadores de canales de calcio, guanetidina o agentes beta bloqueadores, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona) glucósidos digitálicos o parasimpaticomiméticos.

Los beta bloqueadores pueden incrementar los efectos hipoglucémicos de los agentes antidiabéticos. Los beta bloqueadores pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglicemia (vea la sección 4.4).

La reacción hipertensiva al retiro abrupto de clonidina puede ser potenciada cuando se toman beta bloqueadores.

Agentes bloqueadores Beta-adrenérgicos: Pacientes que reciban agentes bloqueadores Beta-adrenérgicos sistémicos (oral o intravenoso) y GANFORT deberían ser monitorizados por un posible efecto aditivo del efecto Beta-bloqueador (sistémico y sobre la presión intraocular).

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

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

Inhibidores CYP2D: El bloqueo beta sistémico potenciado (por ejemplo, disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) se ha reportado durante el tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 [por ejemplo, quinidina, inhibidores selectivos de serotonina (ISRS)] y timolol.

4.6 Embarazo y lactanciaEmbarazo

No hay información adecuada sobre el uso de GANFORT en mujeres embarazadas.

Bimatoprost

No hay información clínica adecuada disponible sobre la exposición en embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva a dosis materno tóxicas elevadas (vea la sección 5.3).

Timolol

Estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación pero han mostrado riesgos de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se han administrado beta bloqueadores por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de beta bloqueo (ej., bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria e hipoglicemia) en los neonatos cuando se han administrado beta bloqueadores hasta el parto. Si GANFORT se administra hasta el parto, el neonato debe ser cuidadosamente monitoreado durante los primeros días de vida. Los estudios en animales con timolol han mostrado toxicidad reproductiva a dosis significativamente mayores de las que se utilizarían en la práctica clínica (vea la sección 5.3).

Por lo tanto, GANFORT no debe ser administrado durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Timolol se excreta por la leche materna. No se sabe si bimatoprost se excreta en la leche materna humana, pero se excreta en la leche materna de la rata. GANFORT no debe ser utilizado por mujeres que se encuentren amamantando.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir o manejar maquinaria

GANFORT tiene efecto insignificante sobre la conducción o el uso de maquinaria. Como con cualquier tratamiento oftálmico, si ocurre visión borrosa transitoria al instilar, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o utilizar maquinaria.

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

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de las RAs fueron oculares, leves en severidad y ninguna fue grave. Basándose en la información clínica de 12 meses, la RA más comúnmente reportada fue hiperemia conjuntival (en su mayoría marcada como leve y se piensa que no es de naturaleza inflamatoria) en aproximadamente 26% de los pacientes y condujo a discontinuaciones en 1,5% de los pacientes.

Las siguientes RAs fueron reportadas durante los estudios clínicos con GANFORT (los efectos indeseables están presentados en orden descendente de gravedad, dentro de cada una de las frecuencias agrupadas):

Trastornos del sistema nervioso

Raro (>1/1000, <1/100): cefalea

Trastornos oculares

Muy común (>1/10): hiperemia conjuntival, crecimiento de pestañas.

Común (>1/100, <1/10): queratitis perforante superficial, erosión corneal, sensación de ardor, prurito ocular, sensación de picazón en el ojo, sensación de cuerpo extraño, resequedad ocular, eritema palpebral, dolor ocular, fotofobia, descarga ocular, trastornos de la visión, prurito palpebral.

Raro (>1/1000, <1/100): iritis, irritación ocular, edema conjuntival, blefaritis, epifora, edema palpebral, dolor ocular, empeoramiento de la agudeza visual, astenopía, triquiasis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raro (>1/1000, <1/100): rinitis

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Común (>1/100, <1/10): pigmentación palpebral

Raro (>1/1000, <1/100): hirsutismo

Reacciones adversas adicionales:

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han informado a las sustancias activas bimatoprost y timolol y potencialmente puede ocurrir con GANFORT:

Bimatoprost 0.03% (para uso oftálmico)

Trastornos oculares:

- conjuntivitis alérgica, eritema (periorbital), oscurecimiento de las pestañas, Visión borrosa
- Incidencia <1%: Astenopía * edema conjuntival *, iritis *

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

Trastornos gastrointestinales:

- náusea

Trastornos del sistema nervioso

- mareo

Otras relacionadas a los componentes activos:

Infecciones e infestaciones: infección (principalmente gripes y síntomas de tracto respiratorio superior).

Trastornos del sistema nervioso: mareos.

Trastornos oculares: conjuntivitis alérgica, cataratas, oscurecimiento de las pestañas, incremento en la pigmentación de iris, blefaroespasma, edema macular cistoide, retracción palpebral, hemorragia retinal, uveítis.

Trastornos vasculares: hipertensión.

Trastornos generales y condiciones del sitio de aplicación: astenia, edema periférico.

Investigaciones: pruebas de función hepática (LFT) anormales.

Timolol

Trastornos psiquiátricos: insomnio, pesadillas, disminución de la libido.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, pérdida de la memoria, incremento en los signos y síntomas de miastenia gravis, parestesias, isquemia cerebral.

Trastornos oculares: sensibilidad corneal disminuida, diplopía, ptosis, desprendimiento coroideo(después de cirugía filtración), cambios refractorios (en algunos casos debido al retiro de la terapia miótica), queratitis.

Trastornos de los oídos y laberinto: tinnitus.

Trastornos cardíacos: bloqueo cardíaco, paro cardíaco, arritmia, síncope, bradicardia, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva.

Trastornos vasculares: hipotensión, accidente cerebrovascular, claudicación, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos, palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncospasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente) disnea, tos.

Trastornos gastrointestinales: náusea, diarrea, dispepsia, boca seca.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: alopecia, eritema psoriasiforme o exacerbación de la psoriasis.

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo: lupus eritematoso sistémico.

Trastornos renales y urinarios: enfermedad de Peyronie.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: edema, dolor torácico, fatiga.

Con una incidencia < 1%: Astenopía, edema conjuntival , iritis.

Si Ud. nota cualquier otro efecto molesto no mencionado, consulte con su médico.

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

POSTMARKETING – GANFORT

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-marketing de GANFORT 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 oculares

- Edema macular cistoide, Profundización del surco del párpado (enofthalmos), hiperpigmentación del iris

Trastornos de la piel

- Hiperpigmentación de la piel (periocular)

4.9 Sobredosis

No se han reportado casos de sobredosis y es muy poco probable que ocurra después de la administración oftálmica.

No se dispone de información acerca de la sobredosis con GANFORT en los seres humanos. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo, considerando mantener la vía aérea (intubación habitual).

Bimatoprost

Si GANFORT se ingiere accidentalmente, la siguiente información puede resultar útil: en estudios orales en dos semanas en ratas y ratones, dosis de bimatoprost de hasta 100 mg/kg/día no produjeron ninguna toxicidad. Esta dosis expresada en mg/m² es por lo menos 36 veces mayor a la dosis accidental de un frasco de GANFORT en un niño de 10 kg.

Timolol

Los síntomas de sobredosis sistémica de timolol es similar a los efectos observados con los agentes bloqueadores beta-adrenergicos tales como: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, cefalea, mareo, dificultad para respirar e insuficiencia cardiaca. Un estudio in vitro en hemodiálisis, usando C14 timolol adicionado 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 se dializa fácilmente.

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

Si ocurre sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológico – agentes betabloqueadores – timolol, combinaciones, código ATC: SO1ED 51

Mecanismo de acción:

GANFORT consiste de dos sustancias activas: bimatoprost y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular (PIO) elevada por mecanismos de acción complementarios y los efectos combinados resultan en una reducción adicional de la PIO comparado con cualquiera de los compuestos administrados solos. GANFORT tiene un rápido inicio de acción.

Bimatoprost es un potente agente oftálmico hipotensivo. Es una prostamida sintética, estructuralmente relacionada a la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) que no actúa a través de cualquier receptor de prostaglandinas conocido. Bimatoprost imita selectivamente los efectos de sustancias biosintetizadas recién descubiertas llamadas prostamidas. El receptor de prostamida, sin embargo, no ha sido estructuralmente identificado. El mecanismo de acción por el cual bimatoprost reduce la presión intraocular en el humano es por el incremento del drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular e incrementa el drenaje uveoscleral.

Timolol es un agente bloqueador no selectivo de los receptores β_1 y β_2 que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca, depresiva directa del miocardio o de anestésico local (estabilizador de membrana). Timolol disminuye la IOP al reducir la producción del humor acuoso. El mecanismo preciso de acción no está claramente establecido, pero probablemente sea la inhibición de la síntesis incrementada de AMP cíclico causada por estimulación beta adrenérgica endógena.

Efectos clínicos:

El efecto reductor de la PIO de GANFORT no es inferior al alcanzado con la terapia conjunta de bimatoprost (una vez al día) y timolol (dos veces al día).

No existen estudios con dosis vespertinas de GANFORT. Por lo tanto se recomienda la dosis matutina de GANFORT para asegurar un máximo de efecto de disminución de la IOP en el tiempo del aumento fisiológico de la PIO. Sin embargo, si se necesita para el cumplimiento de un paciente, se puede considerar una dosis vespertina. La dosis una vez al día de timolol al 0.5% tiene un rápido inicio del máximo efecto, correspondiendo con el tiempo de este aumento y mantiene una reducción significativamente clínica en la disminución de la PIO en un periodo de 24 horas. Estudios con bimatoprost muestran un control comparable de la PIO, sin importar si la dosis es matutina o vespertina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas*GANFORT:*

Las concentraciones plasmáticas de bimatoprost y timolol se determinaron en un estudio cruzado comparando los tratamientos de monoterapia con el tratamiento con GANFORT en sujetos sanos.

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

La absorción sistémica de los componentes individuales fue mínima y no se vio afectada por la coadministración en una formulación única.

En dos estudios de 12 meses donde se midió la absorción sistémica, no se observó acumulación de ninguno de los componentes individuales.

Bimatoprost:

Bimatoprost penetra adecuadamente la córnea humana y la esclerótica *in vitro*. Después de la administración oftálmica, la exposición sistémica de bimatoprost es muy baja sin acumulación a lo largo del tiempo. Después de la administración oftálmica una vez al día de una gota de bimatoprost al 0.03% en ambos ojos por dos semanas, las concentraciones sanguíneas tuvieron su pico dentro de los 10 minutos después de la dosificación y disminuyen a niveles por debajo de los límites de detección (0.025 ng/ml) dentro de las 1.5 horas posteriores a la dosificación. Los valores promedio de C_{max} y $AUC_{0-24hrs}$ fueron similares en los días 7 y 14 en aproximadamente 0.08 ng/ml y 0.09 ng•hr/ml respectivamente, indicando que se alcanzó una concentración estable durante la primera semana de dosis oftálmica.

Bimatoprost se distribuye moderadamente en los tejidos corporales y el volumen sistémico de distribución en los humanos en estado estable fue 0.67 l/kg. En sangre humana, bimatoprost reside principalmente en el plasma. La unión a proteínas plasmáticas de bimatoprost es aproximadamente 88%.

Bimatoprost es la especie de mayor circulación en la sangre una vez que alcanza la circulación sistémica después de la dosis oftálmica. Bimatoprost entonces pasa por oxidación, N-deetilación y glucuronidación para formar una variada diversidad de metabolitos.

Bimatoprost se elimina primordialmente por excreción renal, basta un 67% de una dosis administrada por vía intravenosa a voluntarios sanos se excretó por la orina, 25% de esta dosis se excretó vía fecal. La vida media de eliminación, determinada después de la administración intravenosa, fue de aproximadamente 45 minutos; la depuración total sanguínea fue 1.5 l/hr/kg.

Características en pacientes ancianos:

Después de una dosis dos veces al día, el valor promedio del $AUC_{0-24hrs}$ de 0.0634 ng•hr/ml de bimatoprost en los pacientes ancianos (sujetos de 65 años y mayores) fue significativamente mayor que los 0.0218 ng•hr/ml en los adultos jóvenes sanos. Sin embargo, este hallazgo no es clínicamente relevante ya que la exposición sistémica, tanto para sujetos ancianos como para jóvenes, permaneció muy baja con la dosis oftálmica. No hubo acumulación de bimatoprost en la sangre a lo largo del tiempo y el perfil de seguridad fue similar en los pacientes ancianos y jóvenes.

Timolol:

Después de la administración oftálmica de un colirio al 0.5% en humanos que iban a ser sometidos a cirugía de catarata, la concentración pico de timolol fue 898 ng/ml en el humor acuoso una hora después de la dosis. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente donde se metaboliza extensamente en el hígado. La vida media del timolol en plasma es de aproximadamente 4 a 6 horas. Timolol es parcialmente metabolizado por el hígado, mientras que timolol y sus metabolitos son excretados por el riñón. El timolol no se une extensamente al plasma.

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

5.3 Información de seguridad preclínica*GANFORT:*

Estudios de dosis repetidas sobre la toxicidad ocular con GANFORT no demuestran un peligro especial para humanos. El perfil de seguridad ocular y sistémica de los componentes individuales está bien establecido.

Bimatoprost:

La información no clínica no reveló ningún riesgo especial para humanos basándose en estudios convencionales sobre seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinogénico. Estudios en roedores produjeron abortos específicos de la especie con exposición sistémica a niveles 33 a 97 veces mayores que los alcanzados en humanos después de la administración oftálmica.

En monos a los que se les administraron concentraciones diarias $\geq 0.03\%$ por 1 año no tuvieron incremento en la pigmentación del iris y en efectos reversibles perioculares dependientes de la dosis caracterizados por un prominente surco superior y/o inferior y un ensanchamiento de la hendidura palpebral. El incremento en la pigmentación del iris parece ser causado por una mayor estimulación en la producción de melanina en los melanocitos y no por un incremento del número de melanocitos. No se han observado cambios funcionales o microscópicos relacionados con los efectos perioculares y se desconoce el mecanismo de acción de los cambios perioculares.

Timolol:

La información no clínica no reveló ningún riesgo para los humanos basándose en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS**6.1 Lista de excipientes**

~~Cloruro de benzalconio~~

~~Cloruro de sodio~~

~~Fosfato sódico dibásico heptahidrato~~

~~Ácido cítrico monohidrato~~

~~Ácido clorhídrico o hidróxido de sodio (para ajustar pH)~~

~~Agua purificada~~

(Incorporar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a última fórmula autorizada)

6.2 Período de eficacia

2 años.

Una vez abierto el frasco, la solución debe ser utilizada dentro de 54 días. Luego, el frasco debe ser descartado, aunque no se haya utilizado toda la solución.

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

6.3 Almacenamiento

Almacenar en su envase original entre 15° y ~~25°C~~ 30° C. Este producto no requiere de ninguna condición especial para su almacenamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GANFORT SOLUCIÓN OFTÁLMICA****FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL****Referencias Bibliográficas**

1. Study 192024-018T. 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% monotherpay twice daily and bimatoprost 0,03% monotherpay once daily in patients with glaucoma or ocular hypertension (12 month report). Data on file. Allergan.
2. Study 192024-021T. 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% monotherpay twice daily and bimatoprost 0,03% monotherpay once daily in patients with glaucoma or ocular hypertension (12 month report). Data on file. Allergan.
3. Study 192024-504T. A 12-week, multicenter, double-masked, randomized, 3-arm parallel study of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% fixed Combination ophthalmic solution QD compared with bimatoprost 0,03% ophthalmic solution QD and timolol 0,5% ophthalmic solution BID in patients with glaucoma or ocular hypertension with an elevated intraocular pressure on beta-blocker therapy alone. Data on file. Allergan.
4. Study 192024-026T. A multicenter, double-masked, randomized, parallel, three-week study, of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% Combination ophthalmic solution once daily and timolol 0,5% twice daily ophthalmic solutions dosed concurrently, and bimatoprost 0,03% once daily ophthalmic solution in treatment-naïve patients with glaucoma or ocular hypertension. Data on file. Allergan.
5. AGIS investigators (2000) The Advances Glaucoma Interventions Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol; 130:429-440, 2000.
6. Cantor Lois B. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2005;1(1):151-157. Clinical pharmacology of bimatoprost.
7. Cohen J.S. et al. Two-year double-masked comparison of bimatoprost with timolol in patients with glaucoma or ocular hipertensión. Surv Ophthalmol 2004;49:S45-S52.
8. Detry-Morel M. J Fr Ophthalmol 2005 Mar;28(3):285-9. Bimatoprost in the treatment of ocular hypertension and chronic glaucoma (FRE)
9. European Galucoma Society. Terminology and Guidelines of Glaucoma. 11th edition, Ch 3-5
10. Mao LK, Stewart WC, Shields MB. Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol;111:51-55, 1991.

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

11. Preferred Practice pattern, 2000. Primary open angle glaucoma: prepared by the American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Committee Glaucoma Panel. San Francisco. California, USA. 2000.
12. Jay JL, Murdoch JR. The rate of visual field loss in untreated primary open-angle glaucoma. Br J Ophthalmol 1993; 176-178.
13. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP et al. The Ocular Hypertension Treatment Study. A randomised trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002; 120:701-713.
14. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. Am J Ophthalmol 1989; 107:186-188.
15. Vetrugno M et al. Eur J Ophthalmol 2005 Jul-Aug;15(4):477-81. Efficacy and safety of bimatoprost in patients with uncontrolled glaucoma as alternative to filtration surgery.
16. Vogel R, Crick RP, Newson RB et al. Association between intraocular pressure and loss of visual field in chronic simple glaucoma. Br J Ophthalmol 1990; 74:3-6
17. Woodward David F (AGN) et al. cardiovasc Drug Rev 2004 summer;22(2):103-20. Bimatoprost: A novel antiglaucoma agent.
18. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol: Dose response and duration of action. Arch Ophthalmol 1977; 95:605-607.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE GANFORT SOLUCIÓN OFTÁLMICA

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

FOLLETO DE INFORMACION AL PACIENTE

05 JUN 2014

NOMBRE: GANFORT solución oftálmica.

N° Ref.: MT491440/13
N° Registro: F-16196/12
Firma Profesional: *[Firma]*

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente.

Verifique que este medicamento corresponde exactamente al indicado por su médico.

1.- Composición y presentación:

Cada mL de GANFORT contiene: **Ingredientes Activos:** Bimatoprost 0,03%, Timolol 0,5% (como maleato de timolol)

Excipientes: ~~Cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, ácido cítrico monohidratado, cloruro de benzalconio y agua purificada. Puede contener ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH.~~ (Incorporar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a última fórmula autorizada)

Frasco gotario de polietileno de baja densidad con tapa de poliestireno que contiene X ml de solución estéril de GANFORT

2.- **Vía de administración:** Oftálmica.

3.- **Clasificación:** Antiglaucomatoso

4.- Indicaciones y uso:

GANFORT está indicado en la reducción de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que no responden adecuadamente a los betabloqueadores tópicos o a los análogos de las prostaglandinas.

5.- Advertencias y precauciones:

Antes de usar este medicamento debe evaluarse los riesgos y beneficios de su uso, los que deben ser discutidos entre Ud. y su médico. Principalmente debe considerarse los aspectos siguientes:

- a) **Alergias:** Ud debe comunicar a su médico si alguna vez ha presentado alguna reacción alérgica a este medicamento o a alguna otra sustancia, ya sea alimentos, preservantes, colorantes, saborizantes u otros medicamentos.
- b) **Embarazo y lactancia:** Deberá informar a su médico si está embarazada o amamantando. El uso de este medicamento en embarazo solo debe considerarse en casos estrictamente necesarios y no debe ser administrado a mujeres que se encuentren amamantando.
- c) **Uso pediátrico:** No se recomienda el uso de GANFORT en pacientes pediátricos o adolescentes.
- d) **Uso geriátrico:** No se ha observado diferencias generales en la seguridad y eficacia entre pacientes ancianos y más jóvenes.
- e) No deje que la punta del envase toque el ojo o cualquier otra superficie, ya que esto puede contaminar la solución.
- f) Antes de usar GANFORT informe a su médico si Ud. presenta actualmente o si tuvo en el pasado alguno de los siguientes problemas:
 - Enfermedades cardíacas, alteraciones de la presión arterial, problemas respiratorios, alteraciones circulatorias periféricas graves

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**