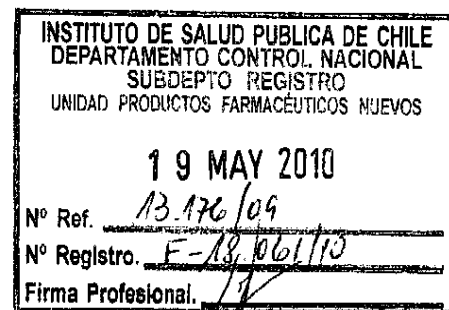


Ref. N° 13.176/09

Reg. N° F-18.061/10

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**



1. **NOMBRE DEL PRODUCTO**

ALPHAGAN Z Solución oftálmica 0,1%  
Brimonidina Tartrato

2. **COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada mL de ALPHAGAN Z contiene Brimonidina Tartrato 1 mg  
Excipientes: ~~Carboximetilcelulosa~~ **carmelosa** sódica, cloruro de potasio, cloruro de calcio dihidratado, cloruro de sodio, cloruro de magnesio hexahidratado, ácido bórico, borato de sodio decahidratado, complejo oxiclora estabilizado (Purite), ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar pH y agua purificada.

3. **FORMA FARMACEUTICA Y PRESENTACION**

Frasco gotario de polietileno de baja densidad con tapa de poliestireno que contiene ~~5~~ **X** ml de solución estéril de brimonidina tartrato 0,1%

4. **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS**

**Mecanismo de acción:**

La brimonidina es un agonista alfa-adrenérgico. El máximo efecto hipotensor ocular se observó dos horas después de su uso. Estudios fluoro fotométricos en animales y humanos sugieren que brimonidina tiene un doble mecanismo de acción, actuando a través de la reducción de la producción de humor acuoso y el aumento de flujo uveoescleral.

**Farmacocinética**

La concentración plasmática máxima se alcanza en un periodo de 0,5 a 2,5 horas después de la administración ocular y disminuye con una vida media sistémica de aproximadamente 2 horas.

En los seres humanos, el metabolismo sistémico de brimonidina es amplio, ocurriendo fundamentalmente a nivel hepático. La excreción urinaria es la principal vía de eliminación de la droga y sus metabolitos. Aproximadamente el 87% de una dosis oral radiactiva se eliminó en el espacio de 120 horas después de la administración, y un 74% de esta dosis se encontró en la orina.

5. **RESULTADOS DE EFICACIA**

La presión intraocular es el principal factor de riesgo para la pérdida del campo visual en los cuadros de glaucoma. Cuanto mayor sea la presión intraocular, mayor es la probabilidad de daño al nervio óptico y la pérdida del campo visual. ALPHAGAN Z reduce la presión intraocular, con efectos mínimos sobre los parámetros pulmonares y cardiovasculares.

El resultado del estudio clínico para evaluar la seguridad, la eficacia y la aceptabilidad de ALPHAGAN Z en comparación con el ALPHAGAN 0,2% administrados tres veces al día en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular mostraron que ALPHAGAN Z es

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

Ref. N° 13.176/09

Reg. N° F-18.061/10

comparable al **ALPHAGAN 0,2%** respecto a los efectos de reducción de la presión intraocular, y de hecho, reduce la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en aproximadamente 2-5 mmHg.

#### 6. INDICACIONES

**ALPHAGAN Z** está indicado para **la** reducción de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

#### 7. CONTRAINDICACIONES

**ALPHAGAN Z** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al tartrato de brimonidina o a cualquier componente de este medicamento. También está contraindicado en pacientes tratados con fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO).

#### 8. MODO DE EMPLEO Y PRECAUCIONES DE CONSERVACION UNA VEZ ABIERTO

**Manejo y aplicación:** la solución viene preparada para usar. Para evitar la contaminación, no se debe tocar con la punta del frasco en los ojos, los dedos ni en ninguna otra superficie. Aplicar el número de gotas recomendadas en uno o ambos ojos. Cierre el frasco herméticamente después de su uso.

#### 9. POSOLOGIA Y VIA DE ADMINISTRACION

La dosis recomendada es de una gota en el ojo u ojos afectados tres veces por día, con un intervalo de 8 horas.

**Vía de administración:** Oftálmica

#### 10. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**ALPHAGAN Z** puede ser administrado de forma concomitante con otros medicamentos de uso oftálmico tópico para reducir la presión intraocular. Si se utiliza más de un medicamento, los productos deben aplicarse por separado, con un intervalo de al menos 5 minutos entre las aplicaciones.

##### **Pacientes aquejados de enfermedades cardiovasculares**

Aunque **ALPHAGAN Z** presentó efectos mínimos sobre la presión arterial durante los estudios clínicos realizados, debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares graves. **ALPHAGAN Z** debe ser utilizado con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia coronaria o cerebral, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangitis obliterante.

##### **Pacientes con insuficiencia hepática o renal**

El producto no ha sido estudiado en pacientes con cuadros de insuficiencia renal o hepática, por lo tanto el tratamiento de estos pacientes debe ser cauteloso.

##### **Pérdida de intensidad de la acción**

Durante los estudios, algunos pacientes presentaron una pérdida de efecto del medicamento. La eficacia observada durante el primer mes de terapia puede no reflejar los resultados obtenidos en tratamientos prolongados. La presión intraocular de los pacientes sometidos a este tipo de medicamento debe ser monitoreada regularmente.

Ref. N° 13.176/09

Reg. N° F-18.061/10

**Interferencia en la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria**

Se recomienda mucho cuidado al conducir vehículos o manejar maquinas peligrosas, debido a que **ALPHAGAN Z** puede causar fatiga y somnolencia.

**Carcinogénesis, mutagénesis, los cambios en la fertilidad**

Con tartrato de brimonidina no se observaron efectos cancerígenos en ratones y ratas después de 21 y 24 meses de estudio, respectivamente. En estos estudios, la administración de tartrato de brimonidina través de la dieta, a dosis de hasta 2,5 mg / kg / día en ratones y 1,0 mg / kg / día en ratas alcanzó 150 y 120 veces, respectivamente, la concentración plasmática  $C_{max}$  de la sustancia observada tras la administración en humanos, tratados con una gota de tartrato de brimonidina en ambos ojos, tres veces al día.

**ALPHAGAN Z** no presentó efectos mutagénicos o citogénicos en una serie de estudios in vivo e in vitro, incluyéndose el Teste de Ames, ensayo mediante huésped, ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chinos, los estudios citogenéticos en ratones y ensayo letal dominante

**Embarazo**

Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos, a dosis orales de 0,66 mg de base / kg, no revelaron evidencias de alteraciones en la fertilidad o daños fetales debido al uso de **ALPHAGAN Z**. Esas dosis produjeron concentraciones plasmáticas en ratas y conejos de 189 y 100 veces mayores, respectivamente, a los obtenidos en seres humanos después de la administración de múltiples dosis oftálmicas.

No existen estudios controlados sobre el uso de **Alphagan Z** en mujeres embarazadas, aunque en estudios con animales, brimonidina atravesó la placenta y llegó a la circulación del feto en una medida limitada. **ALPHAGAN Z** debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justificar el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia**

No se sabe si **ALPHAGAN Z** se excreta en la leche humana, pero los estudios realizados en animales han demostrado que el tartrato de brimonidina se excreta en la leche. La decisión de interrumpir la lactancia o suspender la administración del fármaco deberá considerar la importancia del medicamento para la madre.

**11. USO EN PERSONAS GERIATRICAS Y OTROS GRUPOS DE RIESGO**

**Pacientes de edad avanzada**

No hay restricciones de uso en pacientes de edad avanzada. La posología es la misma recomendada para los otros grupos etarios.

**Pacientes pediátricos**

La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas. En estudios clínicos bien controlados realizados en pacientes pediátricos con glaucoma (edades de 2 a 7 años), los eventos adversos observados con más frecuencia después de la aplicación de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina 0,2%, 3 veces al día, fueron somnolencia (50% a 83% en pacientes de 2 a 6 años) y la disminución del estado de alerta. En los pacientes con edad  $\geq 7$  años ( $> 20$  kg), la somnolencia parece ocurrir con menor frecuencia (25%). Aproximadamente el 16% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la somnolencia. No se ha estudiado la eficacia y seguridad de **ALPHAGAN Z** en niños menores de 2 años. **ALPHAGAN Z** no se recomienda para los pacientes pediátricos menores de 2 años.

## 12. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Aunque los estudios específicos sobre interacciones entre las drogas no hayan sido conducidos hasta ahora con **ALPHAGAN Z**, la posibilidad de efecto adicional o potencializador con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedativos o anestésicos) debe ser considerada. **ALPHAGAN Z** no presentó efectos significantivos sobre la pulsación o sobre la presión arterial durante la realización de los estudios clínicos; sin embargo, como la clase de los alfa-agonistas puede alterar esos parámetros, débese tener cautela en su empleo concomitante con los siguientes fármacos: beta-bloqueadores (oftálmicos y sistémicos), antihipertensivos y/o glicosídeos cardíacos.

Los antidepresivos tricíclicos pueden moderar el efecto hipotensivo de la clonidina sistémica. No se sabe si el uso simultáneo de ese tipo de fármaco con **ALPHAGAN Z** puede presentar cualquier interferencia sobre el efecto reductor de la presión intraocular. No existen datos disponibles sobre la acción de **ALPHAGAN Z**, sobre el nivel de catecolaminas circulantes. Sin embargo, recomiéndase cautela en su utilización en pacientes que estén recibiendo antidepresivos tricíclicos o drogas que puedan afectar el metabolismo y la absorción de las aminas circulantes.

## 13. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Las reacciones adversas observadas en aproximadamente 10-20% de los pacientes incluyeron: conjuntivitis alérgica, hiperemia conjuntival y prurito ocular.

Las reacciones adversas observadas en aproximadamente 5-9% de los pacientes incluyeron: sensación de ardor, folículos conjuntivales, hipertensión, sequedad de la boca y disturbios visuales.

Las reacciones adversas observadas en aproximadamente 1-4% de los individuos incluyeron: reacción alérgica, astenia, blefaritis, visión borrosa, cataratas, bronquitis, edema conjuntival, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, tos, mareos, dispepsia, disnea, epifora, secreción ocular, sequedad ocular, irritación ocular, dolor ocular, edema palpebral, eritema palpebral, fatiga, síndrome gripal, conjuntivitis folicular, sensación de presencia de cuerpo extraño en los ojos, disturbios gastrointestinales, cefalea, hipercolesterolemia, hipotensión, infección (principalmente resfriados comunes y las infecciones respiratorias), faringitis, fotofobia, erupción cutánea, rinitis, infección sinusal, sinusitis, sensación de punzadas, queratitis puntacta, lagrimeo. En menos del 1% de los pacientes fueron reportados: erosión de la cornea, insomnio, sequedad nasal, somnolencia y alteración del gusto.

## 14. SOBREDOSIS

No hay información disponible acerca de sobredosis en humanos. El tratamiento de sobredosis oral incluye terapia de apoyo y sintomática; debería mantenerse una vía aérea despejada.

## 15. ALMACENAMIENTO

Mantener el producto a temperatura ambiente, a no más de 25° C.

No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantener fuera del alcance de los niños

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Phase 3 Clinical Study Report. Study number 190342-021. A multicenter, double-masked, randomized, parallel, three month study (plus 9-month, masked extension) of the safety and efficacy of 0,1% Brimonidine Purite™ Ophthalmic solution, dosed three-times daily compared with 0,2% Brimonidine Tartrate Ophthalmic solution, dosed three-times daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. Dated May 24, 2004. Data on file Allergan Inc.
2. Toris CB. et al. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. . Arch Ophthalmol, 1995;113(12):1514-7.
3. Allergan, Inc. Biological Science Report n° BIO-94-008, dated October 1994. Brimonidine and iodipine: receptor, ocular and cardiovascular pharmacology.
4. Allergan, Inc. Biological Science Report n° BIO-94-001, dated February 1994. Pharmacology of brimonidine in rabbits and monkeys. Effect of selective antagonists.
5. Allergan, Inc. Biological Science Report n° BIO-94-005, dated February 1994. Effects of the alpha-2 agonists, brimonidine and clonidine, on arteriolar caliber in the microvasculature associated with human retinal xenographs in the hamster cheek pouch preparation.
6. Allergan, Inc. Biological Science Report n° BIO-95-074, dated January 1995. Effects of the alpha-2 agonists, brimonidine, clonidine and p-aminoclonidine, on rteriolar caliber in the microvasculature associated with human retinal xenographs in the hamster cheek pouch preparation.
7. Allergan, Inc. Biological Science Report n° BIO-94-009, dated January 1994. IOP response to brimonidine in monkeys: mechanism of action and comparison with beta-blockers.
8. Allergan, Inc. Biological Science Report n° BIO-94-043, dated February 1991. Effect of brimonidine (UK-14,304-18) on aqueous humor flow, IOP and blood pressure in ketamine-sedated Cynomolgus monkeys.
9. Study A342-106-7831 – Report PK-95-042 - An evaluation of the accumulation of brimonidine in plasma following single and multiple topical dosing of 0.2% brimonidine tartrate in normal subjects. March, 1995.
10. Study 190342-006 – Report PK-98-130 - 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. Final Pharmacokinetic Report. Covance, 23 November 1998.
11. Study A342-119-7831 – Report PK-1993-074 - Pharmacokinetic analysis of brimonidine in human plasma for Protocol A342-119-7831 entitled “Comparison of the safety and efficacy of twice daily vs three-times daily administration of brimonidine 0.2% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension”. Allergan, July 1993.
12. Study A342-120-8042 – Report PK-1992-034 - Systemic drug absorption following an eyedrop of 0.08%, 0.20% and 0.50% brimonidine tartrate to healthy human subjects. Allergan, August 1992.
13. Study PK-95-P002 – Report PK-95-035 - 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, April 1995.
14. Cantor LB. The evolving pharmacotherapeutic profile of brimonidine, an  $\alpha_2$ -adrenergic agonist, after four years of continuous use. Exp Opin Pharmacother 2000;1:815-834.
15. Katz LJ and Brimonidine-Purite Study Groups 1 and 2. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. J Glaucoma 2002;11:119-126