



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº

**3845**

BUENOS AIRES,

**06 JUN 2014**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017477-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALPHAGAN / BRIMONIDINA TARTRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA, BRIMONIDINA TARTRATO 0,2% y ALPHAGAN P / BRIMONIDINA TARTRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA, BRIMONIDINA TARTRATO 0,15%, aprobada por Certificado Nº 46.125.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

*J*  
MCA



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

"2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 38451

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 135 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ALPHAGAN / BRIMONIDINA TARTRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTÁLMICA, BRIMONIDINA TARTRATO 0,2% y ALPHAGAN P / BRIMONIDINA TARTRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTÁLMICA, BRIMONIDINA TARTRATO 0,15%, aprobada por Certificado Nº 46.125 y Disposición Nº 1942/97, propiedad de la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., cuyos textos constan de fojas 74 a 103, para ALPHAGAN y de fojas 104 a 130, para ALPHAGAN P.

MUA



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº

**3845**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1942/97 los prospectos autorizados por las fojas 74 a 83 y 104 a 112, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.125 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-017477-13-3

DISPOSICIÓN Nº

**3845**

js  
kef

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

"2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**3845**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.125 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: ALPHAGAN / BRIMONIDINA TARTRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA, BRIMONIDINA TARTRATO 0,2% y ALPHAGAN P / BRIMONIDINA TARTRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA, BRIMONIDINA TARTRATO 0,15%.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1942/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010764-96-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5122/01.-	Prospectos de fs. 74 a 103, para ALPHAGAN y de fojas 104 a 130, para ALPHAGAN P, corresponde desglosar de fs. 74 a 83 y 104 a 112.-

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

*MCA*



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., Titular del  
Certificado de Autorización N° 46.125 en la Ciudad de Buenos Aires, a  
los días **06 JUN 2014**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-017477-13-3

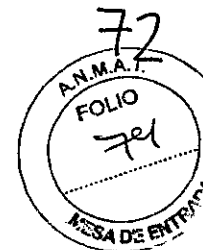
DISPOSICIÓN N°

**3845**

Js MA

Dr. OTTO A. ÖRSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

3845



## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

### PROYECTO DE PROSPECTO

## **ALPHAGAN® BRIMONIDINA TARTRATO 0,2% Solución oftálmica**

Industria Brasileña

Venta bajo receta

### Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 ml contiene:

Tartrato de brimonidina	0,200 g
Cloruro de benzalconio	0,005 g
Alcohol polivinílico	1,400 g
Cloruro de sodio	0,700 g
Citrato de sodio dihidrato	0,450 g
Acido cítrico monohidrato	0,050 g
Acido clorhídrico ó Hidróxido de sodio	c.s.p. ajustar pH
Agua purificada c.s.p.	100 ml

### ACCION TERAPEUTICA

Antiglaucomatoso. Reductor de la presión intraocular.

*Código ATC:* S01E A.

### INDICACIONES

ALPHAGAN® está indicado para disminuir la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con hipertensión ocular.

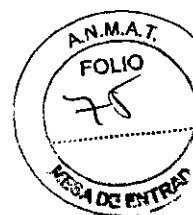
ALPHAGAN® también se puede usar como tratamiento complementario cuando la PIO no resulta suficientemente controlada por un solo agente tópico.

*ms*

**GRACIELA MOSTEIRIN**  
DIRECTORA TECNICA  
Farmacéutica M.N. 6312

73

3845



**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS**

**Mecanismo de acción:**

El tartrato de brimonidina es un potente agonista de los receptores adrenérgicos alfa 2 con una selectividad de 1.000 veces por el adrenoceptor alfa-2. La afinidad en los adrenoceptores humanos alfa 1 y alfa 2 es ~2.000 nM y ~2 nM, respectivamente. Esta selectividad da como resultado ausencia de midriasis y de vasoconstricción en la microvasculatura asociada a los xenoinjertos de retina humana.

La administración tópica del tartrato de brimonidina disminuye la PIO en humanos. Cuando se usa del modo indicado, ALPHAGAN® tiene la acción de reducir la PIO elevada con efecto mínimo sobre los parámetros cardiovasculares.

Brimonidina tiene un comienzo rápido de la acción con efecto hipotensivo ocular pico observado a las 2 horas posteriores a la dosis. La duración del efecto es como mínimo 12 horas. Los estudios fluorofotométricos en animales y humanos sugieren que el tartrato de brimonidina tiene un mecanismo de acción dual. La brimonidina disminuye la PIO suprimiendo la afluencia de humor acuoso y aumentando el flujo de salida de la uveoesclerótica.

**Farmacocinética clínica:**

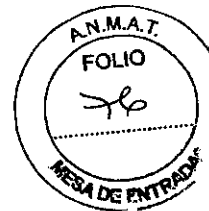
La absorción sistémica posterior a la administración ocular de solución de brimonidina al 0,2% dos veces al día durante 10 días dio como resultado concentraciones plasmáticas bajas con concentración máxima (C<sub>max</sub>) media en estado estacionario de 0,06 ng/ml. El área bajo la curva de tiempo de concentración a lo largo de 12 horas en estado estacionario (AUC<sub>0-12h</sub>) fue 0,31 ng-hr/ml, en comparación con 0,23 ng-hr/ml después de la primera dosis, indicando acumulación sistémica mínima. La vida media aparente sistémica fue de aproximadamente 3 horas luego de la dosis tópica. La absorción y la eliminación sistémicas de la brimonidina en sujetos de edad avanzada fue comparable a la de adultos jóvenes.

Se investigaron las concentraciones de brimonidina en plasma y las concentraciones de glucosa sérica durante el tratamiento con Brimonidina-Purite® 3 veces al día en un estudio de un solo centro, aleatorizado, con doble máscara, con vehículo controlado y de grupos paralelos de Brimonidina-Purite® al 0,1% y al 0,2% en sujetos sanos. Los perfiles de tiempo de concentración de brimonidina se evaluaron los días 1 y 7. La concentración máxima en plasma y el área bajo la curva fueron proporcionales a la dosis en estado estacionario y demostraron acumulación mínima. La concentración máxima en plasma en estado estacionario durante el tratamiento 3 veces al día con ALPHAGAN® P se estimó en aproximadamente 0,05 ng/ml, presuponiendo proporcionalidad de la dosis.

MA

GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TECNICA  
Farmacéutica M.N. 5312

3845

**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
 Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
 Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
 Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

La absorción sistémica luego de la administración oral de brimonidina marcada con  $^{14}\text{C}$  en humanos fue rápida y amplia. La eliminación rápida por metabolismo sistémico a metabolitos polares parece limitar la distribución tisular y la exposición del organismo a la brimonidina. Luego de la absorción, la relación sangre-a-plasma de la radioactividad total fue de aproximadamente 1 después de la dosis oral, indicando que la brimonidina y los metabolitos se distribuyen al interior de los eritrocitos. La brimonidina exhibió una unión de aproximadamente el 29% a las proteínas plasmáticas.

La brimonidina se metabolizó ampliamente en los humanos en forma sistémica. Las vías metabólicas importantes de la brimonidina son la alfa oxidación en carbono de la fracción quinoxalina al derivado quinoxalina-2,3 dionas y la escisión oxidativa del anillo de imidazolina a la arilguanidina. Las enzimas con mayor potencial de ser responsables del metabolismo de la brimonidina son citocromo P450 hepática y aldehído oxidasa. Los metabolitos del quinoxalol atraviesan otra metabolización más mediante glucuronidación.

La brimonidina y los metabolitos se eliminaron rápidamente de la circulación sistémica a través de la excreción urinaria. Se excretó una pequeña porción de la dosis como compuesto madre en la orina. Aproximadamente el 87% de una dosis radioactiva administrada oralmente se eliminó en los humanos dentro de las 120 horas, y se halló un 74% en la orina.

**POSOLOGIA Y VIA DE ADMINISTRACION**

Producto para administración tópica oftálmica.

La dosis recomendada de ALPHAGAN® es 1 gota en el/los ojo/s afectado/s 2 veces al día, dejando pasar aproximadamente 12 horas entre cada administración; ó 1 gota en el/los ojo/s afectado/s 3 veces al día, dejando pasar aproximadamente 8 horas entre cada administración.

Si se usa más de un medicamento oftálmico tópico, los diferentes medicamentos deben instilarse dejando pasar como mínimo 5 minutos entre uno y otro.

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

**CONTRAINDICACIONES**

El uso de ALPHAGAN® está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad al tartrato de brimonidina o a cualquiera de los componentes de la formulación, que reciben terapia con inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), y neonatos e infantes (niños de menos de 2 años de edad).

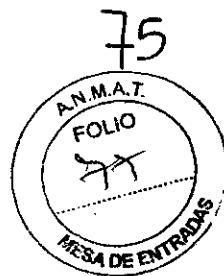
MCA

3

*Graciela Mosteirín*  
 GRACIELA MOSTEIRIN  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 Farmacéutica M.N. 5312



3845



## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

### **PRECAUCIONES**

#### ***Generales:***

En los niños de 2 años de edad en adelante, en especial cuyo peso es  $\leq 20$  kg, se debe actuar con cautela y monitorearlos atentamente debido a la alta incidencia y la severidad de la somnolencia.

ALPHAGAN® no ha sido estudiado en individuos con trastornos hepáticos o renales, por lo tanto se debe tener sumo cuidado en el tratamiento de este tipo de pacientes.

Si bien se observó un efecto mínimo de ALPHAGAN® en la tensión arterial y el ritmo cardíaco de los pacientes en estudios clínicos, se debe actuar con cautela en el tratamiento de pacientes que reciben ALPHAGAN® y sufren enfermedad cardiovascular severa.

ALPHAGAN® debe utilizarse con cautela en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboanginitis obliterante.

Se han informado reacciones de hipersensibilidad ocular retardadas con ALPHAGAN®, y algunas se han informado como asociadas con un incremento en la PIO.

#### ***Información para los pacientes:***

El conservador de ALPHAGAN®, cloruro de benzalconio, puede ser absorbido por lentes de contacto blandas. Se debe instruir a los pacientes que usan lentes de contacto blandas para que esperen por lo menos 15 minutos luego de la instilación de ALPHAGAN® para colocarse las lentes.

#### ***Interacciones:***

Si bien no se han realizado estudios de interacción específicos con ALPHAGAN®, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un efecto aditivo o potenciador con depresores del CNS (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).

En estudios clínicos, ALPHAGAN® no tuvo efectos significativos sobre el pulso o la presión sanguínea. No obstante, dado que los agonistas alfa, como clase, pueden reducir el pulso y la presión sanguínea, debe tenerse precaución en el uso concomitante de drogas tales como beta bloqueantes (oftálmicos o sistémicos), antihipertensivos y/o glicósidos cardiotónicos.

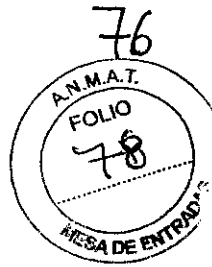
Los antidepresivos tricíclicos han demostrado atenuar el efecto hipotensivo de la clonidina sistémica. Se desconoce si el uso concomitante de estos agentes con ALPHAGAN® puede conducir a una interferencia en la de disminución de la PIO.

Sin embargo, en los experimentos con conejos, los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos tricíclicos no alteraron la respuesta de la PIO a la brimonidina.

MeA

GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 5312

3845



## ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

No se dispone de datos con relación al nivel de catecolaminas circulantes luego de la instilación de ALPHAGAN®. Sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes que están recibiendo antidepresivos tricíclicos que pueden afectar el metabolismo y captación de las aminas circulantes.

### ***Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fecundidad:***

No se observaron efectos carcinogénicos relacionados con el compuesto ni en ratones ni en ratas con posterioridad a un estudio de 21 meses y 24 meses, respectivamente. La administración en la dieta de tartrato de brimonidina a dosis de hasta 2,5 mg/kg/día en ratones y 1,0 mg/kg/día en ratas registró 86 y 118 veces, respectivamente, la concentración plasmática del medicamento en humanos tratados con una gota de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0,2% en los dos ojos dos veces al día durante 10 días.

El tartrato de brimonidina no fue ni mutagénico ni clastogénico en una serie de estudios *in vitro* e *in vivo* que incluyeron la prueba de mutación inversa bacteriana de Ames, el ensayo de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámsters chinos (CHO), ni en tres estudios *in vivo* en ratones CD-1: ensayo mediado por el huésped, ensayo citogenético, y ensayos de letalidad dominante.

### **Estudios de fertilidad**

No se produjo ninguna reducción de la fertilidad ni de la reproducción en ratas macho tratadas durante 70 días antes del apareamiento y en ratas hembra tratadas durante 14 días antes del apareamiento y continuando hasta la gestación y la lactancia con dosis orales de tartrato de brimonidina. La dosis más alta (0,66 mg base/kg/día) produjo una concentración plasmática del medicamento que fue 244 veces la concentración plasmática del medicamento observada en humanos tratados múltiples veces con 1 gota de solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0,2% en cada ojo dos veces al día.

### ***Embarazo:***

Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría B.

No existen estudios suficientes y bien controlados en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios de reproducción animal no siempre predicen respuestas en humanos, ALPHAGAN® sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial al feto.

### ***Lactancia:***

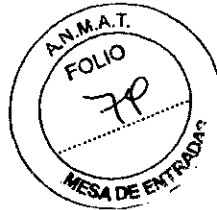
Si bien en estudios con animales el tartrato de brimonidina ha demostrado que se excreta en la leche, se desconoce si ALPHAGAN® es excretado en la leche humana.

MG

GRACIELA MOSTEIRÍN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 6312

3845

77



## ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
 Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
 Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
 Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Se debe tomar la decisión en cuanto a si se debe discontinuar la administración durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

### *Uso pediátrico:*

En un estudio de Fase 3, de 3 meses, en niños de entre 2 y 7 años de edad con glaucoma insuficientemente controlado por betabloqueantes, se informó alta prevalencia de somnolencia (55%) con ALPHAGAN® como tratamiento complementario. Fue severa en el 8% de los niños y derivó en la interrupción del tratamiento en el 13%. La incidencia de la somnolencia disminuyó con el aumento de la edad, y la incidencia más baja se registró en el grupo de 7 años de edad (25%), pero se vio más afectada por el peso, observándose con mayor frecuencia en niños cuyo peso es  $\leq 20$  kg (63%) en comparación con los niños que pesaban  $>20$  kg (25%).

No se ha establecido ni la seguridad ni la efectividad de ALPHAGAN® en niños de menos de 2 años. Durante la vigilancia posterior a la comercialización se registraron informes de apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en neonatos, infantes y niños que recibieron brimonidina ya sea por glaucoma congénito o por ingesta accidental.

### *Uso geriátrico:*

No se han observado diferencias globales en la seguridad y la efectividad entre pacientes de edad avanzada y otros adultos. La concentración máxima ( $C_{max}$ ) y la vida media aparente de la brimonidina fueron similares en sujetos de edad avanzada (65 años o más) y en adultos más jóvenes, y ello indica que su absorción y eliminación sistémicas no resultaron significativamente afectadas por la edad.

### *Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas*

Tal como sucede con otros medicamentos similares, ALPHAGAN® puede provocar fatiga y/o sopor en algunos pacientes. Los pacientes que conducen y operan maquinaria deben ser advertidos sobre el potencial de una disminución en el estado de alerta mental. ALPHAGAN® también puede provocar visión borrosa o molestias visuales en algunos pacientes. El paciente debe esperar que desaparezcan estos síntomas antes de conducir o usar maquinaria.

MCA

GRACIELA MOSTEIRIN  
 DIRECTORA TECNICA  
 Farmacéutica M.N. 6512

3845

78

**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
 Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
 Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
 Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

**REACCIONES ADVERSAS****Estudios Clínicos**

En función de los datos sobre seguridad proveniente de 5 ensayos clínicos pivotaes realizados sobre ALPHAGAN®, la mayoría de las reacciones adversas fueron transitorias y no fueron comunes las reacciones con una severidad que exigiera la interrupción del tratamiento. Los eventos adversos se codificaron usando el diccionario COSTART disponible a la fecha del estudio.

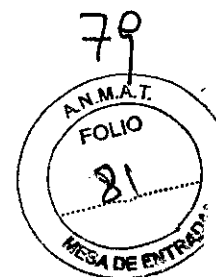
Tabla 1: Eventos adversos totales  $\geq 1\%$  (% de ocurrencia basado en la totalidad de las tablas de eventos adversos independientemente de la causalidad)\*

	ALPHAGAN® (N=513)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Mareos	5,5
Dolor de cabeza	18,9
Alteración del gusto (gusto anormal)	1,6
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Palpitaciones	< 1%
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Síntomas respiratorios superiores	6,8
Sequedad nasal	< 1%
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Depresión	< 1%
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Sequedad oral	31,2
Síntomas gastrointestinales	3,5
<b>Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración</b>	
Fatiga / somnolencia	16,4
Astenia	3,5

Mes

*Graciela Mosteirín*  
 GRACIELA MOSTEIRIN  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 Farmacéutica M.N. 0312

3845

**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
 Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
 Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
 Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Tabla 1 (cont.): Eventos adversos totales  $\geq 1\%$  (% de ocurrencia basado en la totalidad de las tablas de eventos adversos independientemente de la causalidad)\*

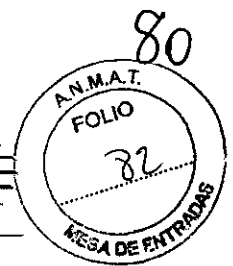
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	
Reacción alérgica	< 1%
<b>Trastornos oculares</b>	
Hiperemia ocular	28,7
Quemazón / escozor	25,9
Visión borrosa	18,7
Sensación de cuerpo extraño	18,5
Foliculosis conjuntival (foliculos conjuntivales)	12,7
Reacciones alérgicas oculares [incluye blefaritis alérgica, blefaroconjuntivitis alérgica, conjuntivitis alérgica, reacción alérgica (ocular), conjuntivitis folicular]	12,7
Prurito ocular / prurito en el ojo	11,1
Escozor corneal / erosión	9,2
Fotofobia	9,2
Eritema de párpado	8,4
Dolor en el ojo (dolor ocular / dolor)	7,2
Sequedad ocular / sequedad del ojo	7,2
Lagrimo	7,0
Edema de párpado	6,6
Edema conjuntival	6,4
Blefaritis	3,9
Irritación del ojo	3,5
Palidez conjuntival	3,5
Visión anormal	3,3
Papilas conjuntivales	1,4
Descarga conjuntival / Descarga del ojo	1,4

\*Todos los eventos adversos relacionados (considerados reacciones adversas) con tasas de incidencia  $\geq 1\%$  son listados aquí. Sin embargo, el porcentaje de ocurrencia está basado en la totalidad de los eventos adversos.

MCA

**GRACIELA MOSTEIRÍN**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 Farmacéutica M.N. 5312

384



## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

### **Experiencia post comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de ALPHAGAN® en la práctica clínica. Teniendo en cuenta que estas reacciones son informadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia.

### **Trastornos oculares**

Inflamación del iris, iridociclitis (uveítis anterior), miosis, conjuntivitis, prurito en los párpados.

### **Trastornos del sistema inmune**

Hipersensibilidad, reacciones cutáneas (que incluyen eritema, edema facial, prurito, rash, y vasodilatación).

### **Trastornos cardíacos**

Palpitaciones/arritmias (que incluyen bradicardia o taquicardia)

### **Trastornos psiquiátricos**

Depresión

### **Trastornos vasculares**

Hipotensión, síncope

## **SOBREDOSIS**

### **Sobredosis oftálmica:**

En los casos en que se recibió una sobredosis oftálmica, los eventos informados en general fueron los que ya se han enumerado como reacciones adversas.

### **Sobredosis sistémica producto de la ingesta accidental:**

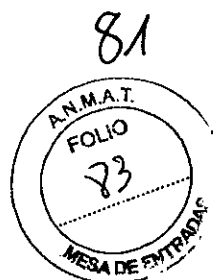
Existe información muy limitada sobre la ingesta accidental de brimonidina en adultos. El único evento adverso informado a la fecha fue hipotensión. El tratamiento de una sobredosis oral incluye tratamiento complementario y tratamiento de los síntomas; se debe mantener una vía aérea permeable.

Se han informado síntomas de sobredosis de brimonidina tales como apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en neonatos, infantes y niños que recibieron ALPHAGAN® como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito o por ingesta oral accidental.

MG4

GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 0312

3 8 4 5



## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

En caso de ingestión accidental, solicitar asistencia profesional o comunicarse con alguno de los siguientes Centros:

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.  
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658-7777; 4654-6648.

### **PRESENTACION**

Frasco gotero plástico de 5 ml y 10 ml.

#### **Conservación:**

Mantener a temperaturas entre 15° y 25° C.

Una vez abierto el envase, utilizar dentro de los siguientes 28 días.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 46.125

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA  
Avenida Guarulhos 3272 – Guarulhos, Sao Paulo, Brasil.

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.  
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR) Buenos Aires.  
Dirección Técnica: Graciela Mosteirín -Farmacéutica-

Fecha de última revisión del prospecto:

MCA

**GRACIELA MOSTEIRIN**  
DIRECTORA TECNICA  
Farmacéutica M.N. 3372

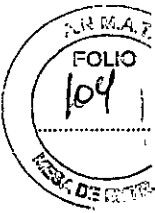
3845

102



**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



**ALPHAGAN® P**  
**BRIMONIDINA TARTRATO 0,15%**  
**Solución oftálmica**

Industria Brasileña

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 ml contiene:

Tartrato de brimonidina 0,15 g  
Complejo oxiclora (Purite™) 0,005 g, Carboximetilcelulosa sódica, Borato de sodio, Acido bórico, Cloruro de sodio, Cloruro de potasio, Cloruro de calcio, Cloruro de magnesio, Acido clorhídrico y/o Hidróxido de sodio c.s. para ajustar pH, Agua purificada c.s.p. 100 ml

ACCION TERAPEUTICA

Antiglaucomatoso. Reductor de la presión intraocular.  
**Código ATC:** S01E A05.

INDICACIONES

ALPHAGAN® P está indicado para disminuir la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con hipertensión ocular.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

**Mecanismo de acción:**

El tartrato de brimonidina es un potente agonista de los receptores adrenérgicos alfa 2 con una selectividad de 1.000 veces por el adrenoceptor alfa-2. La afinidad en los adrenoceptores humanos alfa 1 y alfa 2 es ~2.000 nM y ~2 nM, respectivamente. Esta selectividad da como resultado ausencia de midriasis y de vasoconstricción en la microvasculatura asociada a los xenoinjertos de retina humana.

La administración tópica del tartrato de brimonidina disminuye la PIO en humanos. Cuando se usa del modo indicado, brimonidina tartrato solución al 0,2% tiene la acción de reducir la PIO elevada con efecto mínimo sobre los parámetros cardiovasculares.

109

**GRACIELA MOSTEIRIN**  
DIRECTORA TECNICA  
Farmacéutica M.N. 9012



3845

103

**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
 Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
 Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
 Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



Brimonidina tiene un comienzo rápido de la acción con efecto hipotensivo ocular pico observado a las 2 horas posteriores a la dosis. La duración del efecto es como mínimo 12 horas. Los estudios fluorofotométricos en animales y humanos sugieren que el tartrato de brimonidina tiene un mecanismo de acción dual. La brimonidina disminuye la PIO suprimiendo la afluencia de humor acuoso y aumentando el flujo de salida de la uveoesclerótica.

Se llevaron a cabo dos estudios clínicos pivotaes de 3 meses (con una extensión a 1 año), con doble máscara (N=1.147) para evaluar la seguridad, la eficacia y la aceptabilidad de ALPHAGAN® P en comparación con ALPHAGAN® administrados tres veces al día en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. Los análisis de tres meses de los 2 estudios indicaron que ALPHAGAN® P disminuye efectivamente la PIO en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (como mínimo, 3,1 mm Hg en valle, y como mínimo 4,7 mm Hg en pico). Además, los datos de 12 meses provenientes de los estudios clínicos terminados indicaron que ALPHAGAN® P siguió siendo comparable a ALPHAGAN® y redujo efectivamente la PIO en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (como mínimo, 2,6 mm Hg en valle, y como mínimo 4,3 mm Hg en pico).

ALPHAGAN® P fue bien tolerado y clasificado como confortable por la mayoría de los pacientes, y brindó un perfil de seguridad superior cuando se lo comparó con ALPHAGAN®.

**Farmacocinética clínica:**

La absorción sistémica posterior a la administración ocular de solución de brimonidina al 0,2% dos veces al día durante 10 días dió como resultado concentraciones plasmáticas bajas con concentración máxima ( $C_{max}$ ) media en estado estacionario de 0,06 ng/ml. El área bajo la curva de tiempo de concentración a lo largo de 12 horas en estado estacionario ( $AUC_{0-12h}$ ) fue 0,31 ng·hr/ml, en comparación con 0,23 ng·hr/ml después de la primera dosis, indicando acumulación sistémica mínima. La vida media aparente sistémica fue de aproximadamente 3 horas luego de la dosis tópica. La absorción y la eliminación sistémicas de la brimonidina en sujetos de edad avanzada fue comparable a la de adultos jóvenes.

Se investigaron las concentraciones de brimonidina en plasma y las concentraciones de glucosa sérica durante el tratamiento con Brimonidina-Purite® 3 veces al día en un estudio de un solo centro, aleatorizado, con doble máscara, con vehículo controlado y de grupos paralelos de Brimonidina-Purite® al 0,1% y al 0,2% en sujetos sanos. Los perfiles de tiempo de concentración de brimonidina se evaluaron los días 1 y 7. La concentración máxima en plasma y el área bajo la curva fueron proporcionales a la dosis en estado estacionario y demostraron acumulación mínima. La concentración máxima en plasma en estado estacionario durante el tratamiento 3 veces al día con ALPHAGAN® P se estimó en aproximadamente 0,05 ng/ml, presuponiendo proporcionalidad de la dosis.

mea

2

*Graciela Mosteirín*  
 GRACIELA MOSTEIRIN  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 Farmacéutica M.N. 6312

3845



**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



La absorción sistémica luego de la administración oral de brimonidina marcada con <sup>14</sup>C en humanos fue rápida y amplia. La eliminación rápida por metabolismo sistémico a metabolitos polares parece limitar la distribución tisular y la exposición del organismo a la brimonidina. Luego de la absorción, la relación sangre-a-plasma de la radioactividad total fue de aproximadamente 1 después de la dosis oral, indicando que la brimonidina y los metabolitos se distribuyen al interior de los eritrocitos. La brimonidina exhibió una unión de aproximadamente el 29% a las proteínas plasmáticas.

La brimonidina se metabolizó ampliamente en los humanos en forma sistémica. Las vías metabólicas importantes de la brimonidina son la alfa oxidación en carbono de la fracción quinoxalina al derivado quinoxalina-2, 3 dionas y la escisión oxidativa del anillo de imidazolina a la arilguanidina. Las enzimas con mayor potencial de ser responsables del metabolismo de la brimonidina son citocromo P450 hepática y aldehído oxidasa. Los metabolitos del quinoxalol atraviesan otra metabolización más mediante glucuronidación.

La brimonidina y los metabolitos se eliminaron rápidamente de la circulación sistémica a través de la excreción urinaria. Se excretó una pequeña porción de la dosis como compuesto madre en la orina. Aproximadamente el 87% de una dosis radioactiva administrada oralmente se eliminó en los humanos dentro de las 120 horas, y se halló un 74% en la orina.

**POSOLOGIA Y VIA DE ADMINISTRACION**

Producto para administración tópica oftálmica.

La dosis recomendada es de una gota de ALPHAGAN® P en el/los ojo/s afectado/s, tres veces al día, aproximadamente separadas a intervalos de 8 horas.

Si se usa más de un medicamento oftálmico tópico, los diferentes medicamentos deben instilarse dejando pasar como mínimo 5 minutos entre uno y otro.

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

**CONTRAINDICACIONES**

El uso de ALPHAGAN® P está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad al tartrato de brimonidina o a cualquiera de los componentes de la formulación, que reciben terapia con inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), y neonatos e infantes (niños de menos de 2 años de edad).

1004

**GRACIELA MOSTEIRIN**  
DIRECTORA TECNICA  
Farmacéutica M.N. 9912

3845

**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
 Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
 Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
 Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

**PRECAUCIONES*****Generales:***

En los niños de 2 años de edad en adelante, en especial cuyo peso es  $\leq 20$  kg, se debe actuar con cautela y monitorearlos atentamente debido a la alta incidencia y la severidad de la somnolencia.

ALPHAGAN® P no ha sido estudiado en individuos con trastornos hepáticos o renales, por lo tanto se debe tener sumo cuidado en el tratamiento de este tipo de pacientes.

ALPHAGAN® P debe utilizarse con cautela en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboanginitis obliterante.

***Interacciones medicamentosas:***

Si bien no se han realizado estudios de interacción específicos con ALPHAGAN® P, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un efecto aditivo o potenciador con depresores del CNS (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).

Los alfa agonistas, como una clase, pueden reducir el pulso y la presión sanguínea. Debe tenerse precaución cuando se emplea concomitantemente con fármacos tales como los beta bloqueantes (oftálmicos y sistémicos), anti hipertensivos y/o glicósidos cardíotónicos.

Los antidepresivos tricíclicos han demostrado atenuar el efecto hipotensivo de la clonidina sistémica. Se desconoce si el uso simultáneo de estos agentes con ALPHAGAN® P en humanos puede conducir a una interferencia en la disminución de la PIO.

Sin embargo, en los experimentos con conejos, los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos tricíclicos no alteraron la respuesta de la PIO a la brimonidina.

No se dispone de datos con relación al nivel de catecolaminas circulantes luego de la instilación de ALPHAGAN® P. Sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes que están recibiendo antidepresivos tricíclicos que pueden afectar el metabolismo y captación de las aminas circulantes.

114

**GRACIELA MOSTEIRIN**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 Farmacéutica M.N. 9312

**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
 Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
 Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
 Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

***Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad:*****Estudios de carcinogenicidad y mutagenicidad**

No se observaron efectos carcinogénicos relacionados con el compuesto ni en ratones ni en ratas con posterioridad a un estudio de 21 meses y 24 meses, respectivamente. La administración en la dieta de tartrato de brimonidina a dosis de hasta 2,5 mg/kg/día en ratones y 1,0 mg/kg/día en ratas registró 168 y 230 veces ó 106 y 145 veces, respectivamente, la concentración plasmática máxima del medicamento en humanos tratados con una gota de solución oftálmica ALPHAGAN® P al 0,1% o 0,15% en los dos ojos tres veces por día.

El tartrato de brimonidina no fue ni mutagénico ni clastogénico en una serie de estudios *in vitro* e *in vivo* que incluyeron la prueba de mutación inversa bacteriana de Ames, el ensayo de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámsters chinos (CHO), ni en tres estudios *in vivo* en ratones CD-1: ensayo mediado por el huésped, ensayo citogenético, y ensayos de letalidad dominante.

**Estudios de fertilidad**

No se produjo ninguna reducción de la fertilidad ni de la reproducción en ratas macho tratadas durante 70 días antes del apareamiento y en ratas hembra tratadas durante 14 días antes del apareamiento y continuando hasta la gestación y la lactancia con dosis orales de tartrato de brimonidina.

La dosis más alta (0,66 mg base/kg/día) produjo una concentración plasmática del medicamento que fue 244 veces la concentración plasmática del medicamento observada en humanos tratados múltiples veces con 1 gota de solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0,2% en cada ojo dos veces al día.

Si bien en este estudio no se determinaron niveles de medicamento en sangre, se estima que la dosis más alta de tartrato de brimonidina (0,66 mg base/kg/día), logró valores de área bajo la curva que fueron 60 veces los valores observados en humanos tratados con una gota de solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0,15% en los dos ojos 3 veces por día. Estos estudios de reproducción y fertilidad en ratas con tartrato de brimonidina no demostraron efectos adversos sobre la fertilidad de los machos ni de las hembras a dosis que alcanzan hasta aproximadamente 477 y 302 veces la exposición sistémica posterior a la dosis oftálmica de ALPHAGAN® P al 0,1% o al 0,15% recomendada para humanos, respectivamente.

***Embarazo:***

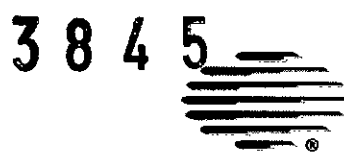
Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría B.

No existen estudios suficientes y bien controlados en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios de reproducción animal no siempre predicen respuestas en humanos, ALPHAGAN® P sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial al feto.

Ma

*Graciela Mosteirín*  
 GRACIELA MOSTEIRIN  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 Farmacéutica M.N. 5312

107



**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

**Lactancia:**

Se desconoce si la droga es excretada en la leche humana, sin embargo, en estudios con animales el tartrato de brimonidina ha demostrado que se excreta en la leche, se desconoce si ALPHAGAN® P es excretado en la leche humana. Se debe tomar la decisión de interrumpir el amamantamiento o de discontinuar la administración durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

**Uso pediátrico:**

No se ha establecido ni la seguridad ni la efectividad de ALPHAGAN® P en niños de menos de 2 años. Durante la vigilancia posterior a la comercialización se registraron informes de apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en neonatos, infantes y niños que recibieron brimonidina ya sea por glaucoma congénito o por ingesta accidental.

**Uso geriátrico:**

No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y otros pacientes adultos.

La concentración máxima (Cmax) y la vida media aparente de la brimonidina fueron similares en sujetos de edad avanzada (65 años o más) y en adultos más jóvenes, y ello indica que su absorción y eliminación sistémicas no resultaron significativamente afectadas por la edad.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas**

Tal como sucede con otros medicamentos similares, ALPHAGAN® P puede provocar fatiga y/o sopor en algunos pacientes. Los pacientes que conducen y operan maquinaria deben ser advertidos sobre el potencial de una disminución en el estado de alerta mental. ALPHAGAN® P también puede provocar visión borrosa o molestias visuales en algunos pacientes. El paciente debe esperar que desaparezcan estos síntomas antes de conducir o usar maquinaria.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Estudios Clínicos**

Los eventos adversos se codificaron usando el diccionario COSTART disponible a la fecha del estudio.

MCA

**GRACIELA MOSTEIRIN**  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 5072

**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
 Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
 Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
 Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

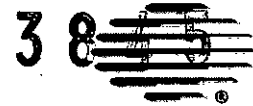


Tabla 1: Eventos adversos totales  $\geq 1\%$  (% de ocurrencia basado en la totalidad de las tablas de eventos adversos independientemente de la causalidad)\*

	ALPHAGAN® P (N=380)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Dolor de cabeza	3,4
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Rinitis	2,4
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Sequedad oral	5,3
<b>Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración</b>	
Astenia	2,1
<b>Trastornos oculares</b>	
Hiperemia conjuntival	21,1
Sensación de quemazón en el ojo	6,1
Sensación de escozor en el ojo	1,8
Sensación de cuerpo extraño	3,9
Foliculosis conjuntival (fóliculos conjuntivales)	6,1
Prurito ocular / prurito en el ojo	9,2
Conjuntivitis alérgica	9,5
Fotofobia	1,8
Eritema de párpado	1,6
Dolor en el ojo (dolor ocular / dolor)	2,6
Sequedad ocular / sequedad del ojo	3,9
Edema de párpado	2,1
Edema conjuntival	1,6
Blefaritis	3,7
Irritación del ojo	1,8
Descarga conjuntival / Descarga del ojo	2,4
Alteración visual	7,9

MCA

*Graciela Mosteirín*  
 GRACIELA MOSTEIRIN  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 Farmacéutica M.N. 9312



**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

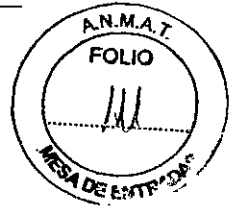


Tabla 1 (cont.): Eventos adversos totales  $\geq 1\%$  (% de ocurrencia basado en la totalidad de las tablas de eventos adversos independientemente de la causalidad)\*

Epífora	4,2
Empeoramiento de la agudeza visual	3,2
Conjuntivitis folicular	1,3
Queratitis punctata superficial	1,8

\*Todos los eventos adversos relacionados (considerados reacciones adversas) con tasas de incidencia  $\geq 1\%$  son listados aquí. Sin embargo, el porcentaje de ocurrencia está basado en la totalidad de los eventos adversos.

**Experiencia post comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de ALPHAGAN® P en la práctica clínica:

**Trastornos oculares**

Visión borrosa, conjuntivitis

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración**

Fatiga, mareos

**Trastornos del sistema inmune**

Hipersensibilidad

**Trastornos del sistema nervioso**

Somnolencia

**SOBREDOSIS**

**Sobredosis oftálmica:**

En los casos en que se recibió una sobredosis oftálmica, los eventos informados en general fueron los que ya se han enumerado como reacciones adversas.

**Sobredosis sistémica producto de la ingesta accidental:**

Existe información muy limitada sobre la ingesta accidental de brimonidina en adultos. El único evento adverso informado a la fecha fue hipotensión. El tratamiento de una sobredosis oral incluye tratamiento complementario y tratamiento de los síntomas; se debe mantener una vía aérea permeable.

MCA

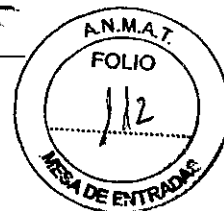
GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 5312

110

3845

**ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



Se han informado síntomas de sobredosis de brimonidina tales como apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en neonatos, infantes y niños que recibieron brimonidina tartrato solución al 0,2% como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito o por ingesta oral accidental.

En caso de ingestión accidental, solicitar asistencia profesional o comunicarse con alguno de los siguientes Centros:  
Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.  
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658-7777; 4654-6648.

**PRESENTACION**

Frasco gotero plástico de 5 ml, 10 ml y 15 ml.

Conservación:

Mantener a temperaturas entre 15° y 25° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 46.125

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA  
Avenida Guarulhos 3272 – Guarulhos, Sao Paulo, Brasil.

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.  
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR) Buenos Aires.  
Dirección Técnica: Graciela Mosteirín -Farmacéutica-

Fecha de última revisión del prospecto:

MS

**GRACIELA MOSTEIRIN**  
DIRECTORA TECNICA  
Farmacéutica M.N. 6912