

Alphagan®

Solución Oftálmica Tartrato de Brimonidina.

2. COMPOSICIÓN

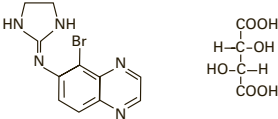
Cada mL de Solución Oftálmica contiene:
Ingrediente Activo: Tartrato de Brimonidina al 2.0 mg.
Excipientes c.s.p
ALPHAGAN® 0.2% es una solución oftálmica estéril.

Vía de Administración: Conjuntival

3. DESCRIPCIÓN

ALPHAGAN® (es una solución oftálmica de tartrato de brimonidina) al 0.20%, estéril, es un agonista receptor alfa-2-adrenergico relativamente selectivo (es un agente tópico para reducir la Presión Intraocular).

La fórmula estructural de tartrato de brimonidina es:



5-bromo-6-(2-imidazolidinilideneamino) quinoxaline L-tartrato; MW = 442.24.

En solución, el **ALPHAGAN®** 0.2% (solución oftálmica de tartrato de brimonidina) tiene un color transparente verdoso – amarillento. Su osmolaridad es de 280-310 mOsmol/kg con un pH entre 6.3 – 6.5.

El tartrato de brimonidina es un polvo blancuzco a amarillo pálido, soluble tanto en agua (0.6 mg/ml) y en el vehículo del producto (1.4 mg/ml) a pH 7.7.

Cada ml de **ALPHAGAN®** contiene tartrato de brimonidina como ingrediente activo al 0.20% (2.0 mg/ml) con los ingredientes inactivos Alcohol polivinílico, Cloruro de sodio, Citrato de sodio, Ácido cítrico, Cloruro de benzalconio 0.005% (0.05 mg/mL) como preservante; agua purificada; y ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH.

4. INDICACIÓN

ALPHAGAN® 0.2% está indicado para la reducción de presión intraocular elevada (IOP) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

En el tratamiento de la presión intraocular (PIO) postoperatoria en pacientes sometidos a trabeculoplastia láser.

5. POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.

ALPHAGAN® 0.2% es administrado tópicamente en el ojo.

la dosis recomendada de ALPHAGAN® 0.2% es 1 gota en el(os) ojo(s) afectado(s) 2 veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas; o 1 gota en el(os) ojo(s) afectado(s) 3 veces al día, con un intervalo de aproximadamente 8 horas.

Si se va a utilizar más de un medicamento oftálmico tópico, los diferentes medicamentos se deberán instilar con un intervalo de aproximadamente 5 minutos de diferencia.

6. CONTRAINDICACIONES

ALPHAGAN® 0.2% está contraindicado en los siguientes pacientes:

- Pacientes con hipersensibilidad al tartrato de brimonidina o a cualquier componente de este medicamento.
- Pacientes que estén recibiendo terapia con inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO).
- Neonatos y niños pequeños (niños menores de 2 años de edad).

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los niños de 2 años de edad en adelante, especialmente aquellos con un peso ≤ 20 kg, deberán ser tratados con precaución y deberán ser monitoreados exhaustivamente debido a la alta incidencia y severidad de somnolencia. Por favor remitase al Uso Pediátrico, Sección 10.

ALPHAGAN® 0.2% no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática o renal; se deberá usar con precaución al tratar este tipo de pacientes.

Aunque ALPHAGAN® 0.2% tuvo un efecto mínimo sobre la presión arterial y el ritmo cardíaco de los pacientes en los estudios clínicos, se deberá usar con precaución al tratar pacientes que estén recibiendo el ALPHAGAN® con enfermedad cardiovascular severa.

ALPHAGAN® 0.2% deberá emplearse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangitis obliterante.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad ocular tardía con ALPHAGAN® 0.2%, donde algunas se han reportado en asociación con un aumento de la PIO.

El preservativo de ALPHAGAN® 0.2%, cloruro de benzalconio, puede ser absorbido por los lentes de contacto blandos. A los pacientes que utilicen lentes de contacto blandos (hidrofilicos) se les deberán dar instrucciones de esperar como mínimo 15 minutos antes de la inserción de los lentes de contacto blandos después de la instilación de ALPHAGAN®0.2%

8. INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO

Aunque no se han realizado estudios específicos de interacción de ALPHAGAN® 0.2%, se deberá considerar la posibilidad de un efecto aditivo o potenciador con depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedativos o anestésicos).

Los alfa-agonistas, de esta clase (como ALPHAGAN® 0.2%, pueden reducir el pulso y la presión arterial. Se aconseja precaución al utilizar medicamentos concomitantes como betabloqueadores (oftálmicos y sistémicos), antihipertensivos y/o glicósidos cardíacos.

Se ha reportado que los antidepresivos tricíclicos reducen el efecto hipotensivo de la clonidina sistémica. Se desconoce si el uso concurrente de estos agentes con ALPHAGAN® 0.2%, en humanos puede conducir a una interferencia resultante con el efecto reductor de la PIO. Sin embargo, en experimentos realizados en conejos, los inhibidores de la MAO y los antidepresivos tricíclicos no alteraron la respuesta de la PIO a la brimonidina.

No se cuenta con información sobre el nivel de las catecolaminas en circulación después de la administración de ALPHAGAN® 0.2%,. Sin embargo, se aconseja tener precaución con los pacientes que estén tomando antidepresivos tricíclicos que puedan afectar el metabolismo y la ingestión de aminas en circulación.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.

9. USO EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Se han realizado estudios del desarrollo embriofetal en ratas y conejos; véase la Sección 17, Información de la Seguridad Preclínica.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de la reproducción realizados en animales no son siempre predictivos de la respuesta en seres humanos, ALPHAGAN® 0.2%, se deberá utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. Estudios realizados en ratas han indicado que la brimonidina es excretada en la leche de las ratas lactantes. Como se desconoce si este medicamento es excretado en la leche materna humana, se deberá tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

10. USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

En un estudio de Fase 3 de 3 meses en niños con edades entre 2-7 años con glaucoma inadecuadamente controlado con betabloqueadores, se reportó una alta prevalencia de somnolencia (55%) con ALPHAGAN® 0.2% como terapia coadyuvante. Esta fue severa en el 8% de los niños y condujo a discontinuación del tratamiento en el 13%. La incidencia de somnolencia se redujo cuando la edad aumentó, siendo esta última en el grupo de 7 años de edad del 25%, aunque se vio más afectada por el peso, presentándose con mayor frecuencia en niños con un peso ≤ 20 kg (63%) en comparación con aquellos con peso >20 kg (25%).

No se ha determinado aún la seguridad y la eficacia de ALPHAGAN® 0.2% en niños menores de 2 años de edad. Durante la vigilancia pos-comercialización se ha reportado apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargia, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en neonatos, niños pequeños y niños que estaban recibiendo brimonidina bien para el glaucoma congénito o por ingestión accidental (remítase a la Sección 6, Contraindicaciones).

11. USO EN PACIENTES GERIÁTRICOS.

No se ha observado ninguna diferencia general en cuanto la seguridad y la efectividad entre los pacientes adultos mayores y otros pacientes adultos. La C_{max} y la vida útil aparente de la brimonidina fueron similares en los sujetos adultos mayores (65 años de edad o mayores) y en los adultos más jóvenes, lo que indica que su absorción y eliminación sistémicas no se vieron afectadas significativamente por la edad.

12. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y DE USAR MÁQUINAS

Al igual que con medicamentos similares, ALPHAGAN® 0.2%, puede causar fatiga y/o somnolencia en algunos pacientes. A los pacientes que realicen actividades como conducción de vehículos y operación de maquinaria se les debe advertir del riesgo potencial de reducción de la alerta mental. ALPHAGAN® 0.2%, puede causar también visión borrosa o alteración visual en algunos pacientes. El paciente deberá esperar hasta que estos síntomas hayan desaparecido antes de conducir o de utilizar maquinarias.

13. REACCIONES ADVERSAS

Estudios Clínicos

Con base en la información de la seguridad de 5 estudios clínicos fundamentales realizados con ALPHAGAN® 0.2%,, la mayoría de las reacciones adversas fueron transitorias y comúnmente de una severidad que no requirió de discontinuación del tratamiento. Los eventos adversos se codificaron utilizando el diccionario COSTART disponible al momento del estudio. La Tabla 1 refleja los eventos adversos.

Tabla 1. Todos los Eventos Adversos ≥1% (% de Presentación Basado en Todas las Tablas de AEs)*

	ALPHAGAN® 0.2% (N = 513)
Desórdenes del Sistema Nervioso	
Mareo	5.5
Cefalea	18.9
Alteración del Gusto (Gusto Anormal)	1.6
Desórdenes Cardiacos	
Palpitaciones	**
Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	
Síntomas Respiratorios Superiores	6.8
Resequedad Nasal	**
Desórdenes Psiquiátricos	
Depresión	**
Desórdenes Gastrointestinales	
Resequedad Oral	31.2
Síntomas Gastrointestinales	3.5
Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración	
Fatiga/Somnolencia	16.4
Astenia	3.5
Desórdenes del Sistema Inmunológico	

Reacción Alérgica	**
Desórdenes Oculares	
Hiperemia Ocular	28.7
Ardor/Comezón	25.9
Visión Borrosa	18.7
Sensación de Cuerpo Extraño	18.5

* Aquí se listaron todos los eventos adversos asociados al tratamiento (considerando las reacciones adversas) con los índices de incidencia. Sin embargo, el % de presentación listado está basado en todos los eventos adversos, independientemente de la causalidad. ** Eventos < 1%. Estos eventos sólo se deberán incluir en la etiqueta local cuando los requerimientos regulatorios así lo dictaminen.

Tabla 1. Todos los Eventos Adversos (% de Ocurrencia Basado en Todas las Tablas de AEs Independientemente de la Causalidad)* – Continuación

	ALPHAGAN® 0.2% (N = 513)
Desórdenes Oculares	
Foliculosis Conjuntival (Foliculos Conjuntivales)	12.7
Reacciones Alérgicas Oculares [incluye blefaritis alérgica, blefarconjuntivitis alérgica, conjuntivitis alérgica, reacción alérgica (ocular), conjuntivitis folicular]***	12.7
Prurito Ocular/Prurito en los Ojos	11.1
Manchas/Erosión Corneal	9.2
Fotofobia	9.2
Eritema de los Párpados	8.4
Dolor Ocular (dolor en los ojos)	7.2
Resequedad Ocular / Resequedad en los Ojos	7.2
Lagrimo	7.0
Edema de los Párpados	6.6
Edema Conjuntival	6.4
Blefaritis	3.9
Irritación Ocular	3.5
Blanqueo Conjuntival	3.5
Visión Anormal	3.3
Papilas Conjuntivales	1.4
Supuración Conjuntival/ Supuración Ocular	1.4

* Aquí se listaron todos los eventos adversos asociados al tratamiento (considerando las reacciones adversas) con índices de incidencia ≥ 1%. Sin embargo, el % de presentación listado está basado en todos los eventos adversos

Experiencia Pos-comercialización – Solución Oftálmica de Brimonidina al 0.2%

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso poscomercialización de ALPHAGAN® 0.2% en la práctica clínica. Como estos fueron reportados voluntariamente en una población de tamaño desconocido, no se pudieron realizar los estimativos de la frecuencia.

Desórdenes oculares

Iritis, iridociclitis (uveítis anterior), Miosis, Conjuntivitis, Prurito de los párpados

Desórdenes del sistema inmunológico

Hipersensibilidad, Reacciones de la piel (incluido Eritema, Edema facial, Prurito, Sarpullido y Vasodilatación)

Desórdenes cardíacos

Palpitaciones/arritmias (incluida bradicardia o taquicardia)

Desórdenes psiquiátricos

Depresión

Desórdenes vasculares

Hipotensión, Síncope

14. SOBREDOSIS

Sobredosis oftálmica:

En los casos recibidos, los eventos reportados fueron generalmente los ya listados como reacciones adversas.

Sobredosis sistémica derivada de la ingestión accidental:

Se cuenta con información muy limitada sobre la ingestión accidental de brimonidina en adultos. El único evento adverso reportado hasta la fecha fue hipotensión. El tratamiento de la sobredosis oral incluye terapia de soporte y sintomática; deberá mantenerse despejada la vía aérea del paciente.

Se han reportado síntomas de sobredosis de brimonidina como apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en neonatos, niños pequeños y niños que se encontraban recibiendo ALPHAGAN® 0.2% como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito o por ingestión oral accidental.

15. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

El tartrato de brimonidina es un potente agonista del receptor alfa-2 adrenérgico que es 1000 veces selectivo del adrenoreceptor alfa-2. La afinidad en humanos por los adrenoreceptores alfa-1 y alfa-2 es ~2000 nM y ~2 nM, respectivamente. Esta selectividad resulta en ausencia de midriasis y en la ausencia de vasoconstricción en los microvasos asociada con los xenoimplantes retinales humanos.

La administración tópica de tartrato de brimonidina reduce la PIO en los seres humanos. Cuando se utiliza siguiendo las instrucciones, ALPHAGAN® 0.2% tiene la acción de reducir la PIO elevada con un efecto mínimo sobre los parámetros cardiovasculares.

La brimonidina tiene un inicio de acción rápido, observándose el efecto hipotensivo ocular pico a las 2 horas después de la dosificación. La duración del efecto es como mínimo de 12 horas. Los estudios fluorofotométricos realizados en animales y humanos sugieren que el tartrato de brimonidina tiene un mecanismo de acción doble. La brimonidina reduce la PIO al suprimir el flujo de humor acuoso y al mejorar el flujo uveoescleral.

16. PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

La absorción sistémica después de la administración ocular de la solución de brimonidina al 0.2% dos veces al día durante 10 días produjo como resultado concentraciones bajas en plasma con una C_{max} en estado estable promedio de 0.06 ng/mL. El área bajo la curva del tiempo de concentración plasmática en 12 horas en estado estable (AUC_{0-12h}) fue de 0.31 ng•hr/mL, en comparación con 0.23 ng•hr/mL después de la primera dosis, indicando una acumulación sistémica mínima. La vida media sistémica aparente promedio fue de aproximadamente 3 horas después de la dosificación tópica. La absorción y la eliminación sistémicas de brimonidina en sujetos adultos mayores fue comparable a la que se registró en adultos jóvenes.

Las concentraciones plasmáticas de brimonidina y las concentraciones de glucosa en suero durante el tratamiento con Brimonidina-Purite® 3 veces al día se investigaron en un estudio monocéntrico, randomizado, doblemente enmascarado, controlado con vehículo y paralelo de Brimonidina-Purite® entre 0.1% y 0.2% en sujetos sanos. Los perfiles del tiempo de concentración de brimonidina se evaluaron en los días 1 y 7. La C_{max} en plasma y la AUC fueron proporcionales a la dosis en estado estable y demostraron una acumulación mínima. La C_{max} en plasma en estado estable durante el tratamiento 3 veces al día con ALPHAGAN® 0.15% se estimó que fue aproximadamente de 0.05 ng/mL, asumiendo proporcionalidad de la dosis.

La absorción sistémica después de la administración oral de ¹⁴C-brimonidina en humanos fue rápida y extensiva. La rápida eliminación por el metabolismo sistémico en la forma de metabolitos polares parece limitar la distribución tisular y la exposición del cuerpo a brimonidina. Después de la absorción, la relación sangre-plasma de radioactividad total fue de aproximadamente 1 después de la dosificación oral, indicando que la brimonidina y los metabolitos se distribuyen en los glóbulos rojos. La brimonidina se unió aproximadamente en un 29% a las proteínas del plasma.

La brimonidina fue ampliamente metabolizada en los humanos sistémicamente. Las principales vías metabólicas de la brimonidina son la oxidación del alfa carbono de la mitad de quinoxalina en la forma de quinoxalina-2, el derivado 3-diona y la división oxidativa del anillo de imidazolina en la forma de arilguanidina. Las enzimas muy probablemente responsables del metabolismo de la brimonidina son el citocromo P450 y la aldehído oxidasa del hígado. Los metabolitos del quinoxalol son metabolizados aún más por glucuronidación.

La brimonidina y los metabolitos fueron rápidamente eliminados de la circulación sistémica a través de la excreción urinaria. Una cantidad pequeña de la dosis fue excretada como droga matriz en la orina. Aproximadamente el 87% de la dosis radioactiva administrada oralmente fue eliminada en los humanos en el término de 120 horas, hallándose el 74% en la orina.

17. SEGURIDAD PRECLINICA

Estudios de la Carcinogenicidad y la Mutagenicidad

No se observó ningún efecto carcinogénico asociado al compuesto en ratones ni en ratas después de un estudio de 21 meses y de 24 meses, respectivamente. La administración dietaria de tartrato de brimonidina con dosis de hasta 2.5 mg/kg/día en los ratones y de 1.0 mg/kg/día en las ratas alcanzó 86 y 118 veces, respectivamente, la concentración del medicamento en plasma estimada en los humanos tratados con una gota de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2% en ambos ojos dos veces al día durante 10 días; y alcanzó 168 y 230 veces o 106 y 145 veces, respectivamente, la concentración del medicamento C_{max} en plasma en los humanos tratados con una gota de la solución oftálmica de ALPHAGAN® al 0.15% en ambos ojos 3 veces al día.

El tartrato de brimonidina no fue mutagénico ni clastogénico en una serie de estudios en vitro y en vivo que incluyeron la prueba de mutación inversa bacteriana de Ames, el análisis de la aberración cromosómica en células de Ovarios de Hámsteres Chinos (CHO), y en tres estudios en vivo en ratones CD-1: análisis mediado por el huésped, análisis citogenético y análisis de la letalidad dominante.

Estudios de la Fertilidad

No se presentó trastorno de la fertilidad ni de la reproducción en las ratas macho cuando estas fueron tratadas durante 70 días antes de la cópula ni en las ratas hembras cuando estas fueron tratadas durante 14 días antes de la copulación y mantenidas hasta la gestación y la lactancia con dosis orales de tartrato de brimonidina. La dosis más alta (0.66 mg base/kg/día) produjo 244 veces la concentración del medicamento en plasma observada en los humanos tratados múltiples veces con 1 gota de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2% en cada ojo dos veces al día. Aunque en este estudio no se determinaron los niveles del medicamento en sangre, se estimó que la dosis más alta de tartrato de brimonidina (0.66 mg base/kg/día), alcanzó valores del AUC 60 veces los observados en los humanos tratados con 1 gota de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.15% en ambos ojos 3 veces al día. Estos estudios de la reproducción y la fertilidad en ratas con tartrato de brimonidina no demostraron ningún efecto adverso sobre la fertilidad de los machos o las hembras con dosis que alcanzaron aproximadamente 477 y 302 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos de ALPHAGAN® 0.1% ó 0.15%, respectivamente.

18. OBSERVACIONES ESPECIALES

La vida útil de ALPHAGAN® es de 24 meses. El producto se deberá desechar después de la fecha de vencimiento. La disposición de cualquier producto no utilizado o material de desecho se deberá realizar de conformidad con los requerimientos locales.

Venta bajo fórmula facultativa

19. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

ALPHAGAN® debe almacenarse en su envase original a menos 30°C. El frasco debe mantenerse herméticamente cerrado cuando no se esté utilizando.

Mantenga el producto fuera del alcance de los niños.

CCDS Versión 2.0 (29 de Marzo de 2012)

Fecha de Revisión: Marzo de 2013.