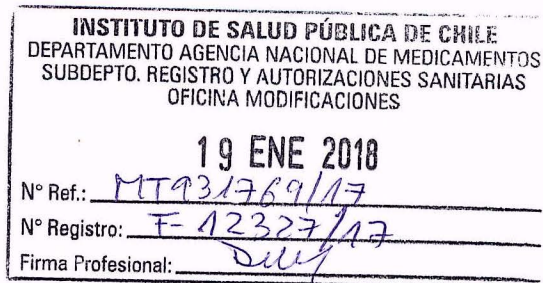
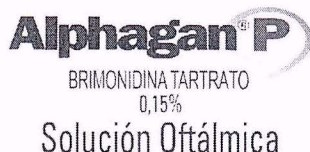


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%
FOLLETO PARA INFORMACIÓN AL PROFESIONAL.

**1. COMPOSICIÓN.**

Cada 1 mL de **ALPHAGAN® P** contiene:

Principio activo: Brimonidina Tartrato 1,5 mg

Preservante: Purite® (Solución 2%, Complejo de Oxiclora Estabilizado) 0,05 mg

Excipientes: Carmelosa Sódica, Ácido Bórico, Borato de Sodio Decahidratado, Cloruro de Sodio, Cloruro de Potasio, Cloruro de Calcio Dihidratado, Cloruro de Magnesio Hexahidratado, Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de Sodio (para ajuste de pH) y Agua Purificada c.s. De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

2. FORMA FARMACÉUTICA.

ALPHAGAN® P es una solución oftálmica estéril de Brimonidina Tartrato al 0,15%.

3. INDICACIONES.

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

4. CONTRAINDICACIONES.

ALPHAGAN® P, está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a Tartrato de Brimonidina o a cualquier componente de este medicamento.
- Pacientes que estén recibiendo terapia con Inhibidores de Monoamino Oxidasa (iMAO).
- Neonatos y niños menores de 2 años.

6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

- a) ~~**ALPHAGAN® P** debe ser usado con precaución en niños desde los 2 años, especialmente aquellos que pesen 20 kg o menos, deben ser monitoreados de cerca debido a la alta incidencia y gravedad de somnolencia.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%**

- b) **ALPHAGAN® P** no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal; se debe tener precaución en el tratamiento de dichos pacientes.
- c) Se debe tener precaución al tratar pacientes con enfermedades cardiovasculares graves y que están recibiendo **ALPHAGAN® P**.
- d) **ALPHAGAN® P** se debe usar con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática, o tromboangiítis obliterante.
- e) Se han reportado reacciones de hipersensibilidad retardada con **ALPHAGAN®** 0,2%, algunas asociadas con un aumento de PIO.

7. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS.

Clasificación: Antiglaucomatoso.

Código ATC: S01EA05

7.1 Mecanismo de acción.

Tartrato de Brimonidina es un agonista alfa-adrenérgico potente que es 1.000 veces más selectivo para el receptor alfa-2 adrenérgico. La afinidad en humanos por los receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa-2 es de ~ 2000 nM y ~ 2 nM, respectivamente; esta selectividad da como resultado que no ocurra midriasis y ausencia de vasoconstricción en los microvasos asociada a xenoinjertos retinianos humanos.

La administración tópica de Tartrato de Brimonidina disminuye la PIO en humanos. Cuando **ALPHAGAN®** se administra de acuerdo a las indicaciones, disminuye la PIO con un efecto mínimo en los parámetros cardiovasculares.

Brimonidina tiene un rápido inicio de acción, observándose el efecto hipotensor ocular máximo a dos horas después de la administración, con un efecto de al menos 12 horas de duración. Estudios fluorofotométricos en animales y humanos sugieren que Tartrato de Brimonidina tiene un doble mecanismo de acción, por un lado disminuye la PIO suprimiendo el influjo del humor acuoso y aumentando el eflujo uveoescleral.

7.2 Eficacia Clínica.

Una presión intraocular (PIO) elevada es un factor de riesgo importante en la pérdida del campo visual en pacientes con glaucoma. Cuanto más elevado sea el nivel de la PIO, mayor será la probabilidad de daño al nervio óptico y pérdida del campo visual.

ALPHAGAN® P tiene la capacidad de disminuir la PIO con un mínimo efecto sobre los parámetros cardiovasculares y pulmonares. Los efectos cardiovasculares y pulmonares del Tartrato de Brimonidina 0,2% fueron comparados con Timolol 0,5%, Betaxolol suspensión 0,25% y el vehículo de Tartrato de Brimonidina en un estudio doble ciego, cruzado, en 24 voluntarios sanos de sexo masculino. No se observaron efectos sobre

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%

~~la función pulmonar con Tartrato de Brimonidina 0,2%, Betaxolol suspensión 0,25%, Timolol 0,5%, o vehículo; tampoco hubo efecto sobre la taquicardia inducida por el ejercicio con Brimonidina, Betaxolol y el vehículo, mientras que Timolol fue asociado con una interrupción estadísticamente significativa tanto del ejercicio como de la recuperación de la frecuencia cardíaca. Los efectos cardiovasculares de Brimonidina en el ejercicio se limitaron a una ligera disminución de la presión arterial sistólica durante el período de recuperación.~~

~~En estudios controlados pivotaes, se midió la frecuencia cardíaca promedio 12 horas después de la dosificación del tratamiento con Brimonidina, la cual permaneció relativamente sin cambios respecto al valor basal. En algunos de los exámenes diurnos se observaron pequeñas disminuciones de la frecuencia cardíaca media clínicamente insignificantes.~~

~~De forma similar, se observaron disminuciones insignificantes en la presión arterial sistólica y diastólica media al ser medidas 12 horas después de la dosificación, estos cambios no fueron asociados con síntomas clínicos.~~

- ALPHAGAN® P 0,15%.

Se realizaron dos estudios clínicos pivotaes doble ciego (con un año de extensión) (N=1.147) para evaluar la seguridad, eficacia, y aceptabilidad de ALPHAGAN® P 0,15% comparada con ALPHAGAN® 0,2% administrado 3 veces al día en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.

Los análisis de tres meses de los 2 estudios indicaron que ALPHAGAN® P 0,15% reduce efectivamente la PIO en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (al menos 3,1 mm Hg en el mínimo de presión y al menos 4,7 mm Hg en el peak). Además, los datos de 12 meses de los ensayos clínicos completados indicaron que ALPHAGAN® P 0,15% continuó siendo comparable a ALPHAGAN® 0,2% y redujo efectivamente la PIO en al menos 2,6 mm Hg en el mínimo y al menos 4,3 mm Hg en el peak.

ALPHAGAN® P 0,15% fue bien tolerado, calificado como cómodo por la mayoría de los pacientes y mostró un perfil de seguridad superior cuando se comparó con ALPHAGAN® 0,2%.

7.3 Eficacia Preclínica.

a) Estudios In Vivo.

~~Brimonidina demostró una actividad neuroprotectora potencial en animales donde la retina y el nervio óptico estaban dañados.~~

~~En un estudio in vivo con ratas, Brimonidina aumentó la supervivencia y la función de las células ganglionares de la retina después de una lesión mecánica calibrada al nervio óptico; siendo la protección dosis dependiente. Las ratas fueron inyectadas inmediatamente después de la lesión, intraperitonealmente, con dosis que oscilaban~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%

~~entre 0,1 µg/Kg y 100 µg/Kg de Brimonidina.~~

~~En otro estudio en modelo animal, Brimonidina mejoró el daño del fotorreceptor inducido por la exposición constante a la luz durante 7 días. Las ratas fueron inyectadas intraperitonealmente con dosis que variaron de 0,1 mg/Kg a 1 mg/Kg de Brimonidina dos veces al día 3 días antes y durante la exposición constante a la luz. La supervivencia de las células fotorreceptoras se incrementó al administrar Tartrato de Brimonidina 0,2% con tendencia dosis dependiente.~~

~~En otro estudio, Brimonidina protegió la estructura y función retiniana interna de la lesión isquémica debida a la presión intraocular aguda inducida. Brimonidina preservó la onda b de ERG (índice de neuroprotección) después de ser inyectada intraperitonealmente en ratas. El índice de recuperación de la onda b del ERG que normalizaron a la onda a del ERG fueron de 87% en el grupo de tratamiento con 1 mg/Kg de Brimonidina, 59% con 0,5 mg/Kg, 31% con 0,1 mg/Kg en comparación con el 15% grupo de control. Siete y 10 días de dosis tópica de Brimonidina administrada dos veces al día mantuvo significativamente normalizada la onda b de ERG en más del 40%.~~

b) Estudios in vitro e in vivo con Purite®.

~~ALPHAGAN® P 0.15% y ALPHAGAN® P 0.1% son los únicos productos para la reducción de PIO que utilizan el preservante Purite®. Los estudios in vitro en que se compararon soluciones oftálmicas con preservante, muestran que Purite® presenta una mejor capacidad para mantener la integridad y viabilidad de la membrana celular que las soluciones que contienen otros preservantes. La evaluación in vivo en el epitelio corneal de soluciones oftálmicas que contienen preservantes, es un indicador de la salud de la superficie ocular, muestra una mejor mantención de la integridad del epitelio con Purite®. En las formulaciones ALPHAGAN® P 0.15% y ALPHAGAN® P 0.1%, el pH fisiológico, y la inclusión de electrolitos claves presentes en las lágrimas (sodio, potasio, calcio, magnesio) aumentan la salud ocular en paciente con glaucoma.~~

7.4 Seguridad Preclínica.

a) Estudios de Toxicidad ocular.

~~Formulaciones oftálmicas de Brimonidina Purite® 0,1% o 0,2%, que contenían 50 ppm de Purite®, fueron administradas a conejos albinos de Nueva Zelanda en dosis de 1 gota 3 veces al día, en un ojo durante 6 meses. Ambas formulaciones fueron bien toleradas, observándose en el corto plazo sedación e hiperglicemia leve relacionadas con la dosis (hasta 2,2 veces). Estos efectos fueron considerados efectos farmacológicos exagerados de la activación del receptor alfa₂-adrenérgico. Los valores de C_{máx} plasmática y AUC_{0-24 hr} fueron 20 y 6 veces mayores, respectivamente, en comparación con los valores AUC estimados en humanos tratados con 1 gota de solución oftálmica de Tartrato de Brimonidina 0,15% en ambos ojos 3 veces al día.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%

~~No se produjeron efectos oculares o sistémicos relacionados con el tratamiento al aplicar tópicamente Tartrato de Brimonidina en el ojo de monos cynomolgus 2 veces al día durante 1 año en diversas concentraciones. La concentración más elevada aplicada (0,8%), equivalente a una dosis de Tartrato de Brimonidina de 0,106 mg base/Kg/día, produjo 10 veces la concentración plasmática de fármaco observada en humanos tratados con una gota de **ALPHAGAN**® 0,2% dos veces al día en cada ojo durante 10 días, y 13 veces la concentración plasmática de fármaco observada en humanos tratados con 1 gota de solución oftálmica de Tartrato de Brimonidina 0,15% en ambos ojos 3 veces al día. La concentración más baja aplicada (0,2%, equivalente a 0,026 mg base/Kg/día) produjo 5 veces la concentración plasmática de fármaco observada en humanos tratados con 1 gota de solución oftálmica de Tartrato de Brimonidina 0,15% en ambos ojos 3 veces al día.~~

~~Al aplicar tópicamente **ALPHAGAN**® a una concentración de 0,8% (equivalente a 0,106 mg base/kg/día), a conejos dos veces al día durante 6 meses, el único hallazgo fue sedación transitoria. Mientras que al administrar esta misma concentración unilateralmente a conejos 4 veces al día durante 14 días, produjo 94 veces la concentración plasmática de fármaco observada en humanos tratados con 1 gota en cada ojo de **ALPHAGAN**® 0,2% dos veces al día durante 10 días.~~

~~No se observaron efectos farmacológicos en conejos al administrar tópicamente **ALPHAGAN**® 0,2% (equivalente a 0,026 mg base/kg/día) dos veces al día durante 6 meses, aunque produjo 20 veces la concentración plasmática de fármaco observada en humanos.~~

b) Estudios de Toxicidad Sistémica.

~~Se observaron efectos relacionados a la dosis de: sedación transitoria, hipotensión y bradicardia sinusal en monos cynomolgus al administrar vía oral dosis de Tartrato de Brimonidina de 0,5 mg/Kg/día durante un año. Sin embargo, los exámenes macroscópicos y microscópicos no revelaron toxicidad en los órganos. Esta dosis produjo 30,9 veces las concentraciones plasmáticas de fármaco observadas en seres humanos a los que se les administró 1 gota de solución oftálmica de Tartrato de Brimonidina 0,15% en ambos ojos 3 veces al día.~~

~~Se observaron efectos dosis dependiente de sedación transitoria, hipotensión y bradicardia sinusal, cuando se administró vía oral 2,5 mg base/Kg/día de Brimonidina a monos cynomolgus durante 1 año. Sin embargo, los exámenes macroscópicos y microscópicos no revelaron toxicidad en los órganos. Esta dosis produjo 115 veces la concentración plasmática de fármaco observada en humanos tratados con una gota en cada ojo de **ALPHAGAN**® 0,2% dos veces al día durante 10 días.~~

e) Estudios de Carcinogénesis y Mutagénesis.

~~No se observaron efectos carcinogénicos relacionados a Brimonidina en estudios de 21 y 24 meses realizados en ratones y ratas, respectivamente. La administración de~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%

Tartrato de Brimonidina a través de la dieta en dosis de hasta 2,5 mg/Kg/día en ratones y 1,0 mg/Kg/día en ratas, alcanzó 86 y 118 veces, respectivamente, la concentración plasmática del fármaco estimada en humanos después de la administración de una dosis de una gota de solución oftálmica de Tartrato de Brimonidina 0,2% en ambos ojos dos veces al día durante 10 días; y alcanzaron 168 y 230 veces ó 106 y 145 veces, respectivamente, la concentración plasmática máxima de fármaco en seres humanos tratados con una gota de solución oftálmica de ALPHAGAN® P 0,1% o 0,15% en ambos ojos 3 veces por día.

Tartrato de Brimonidina no fue mutagénico o clastogénico en una serie de estudios *in vitro* e *in vivo* que incluyen la prueba de mutación reversa bacteriana de Ames, ensayo de aberración cromosómica en células de ovarios de hámster chino (CHO) y 3 estudios in vivo en ratones CD-1: ensayo por mediación del huésped, ensayo citogénico y ensayos dominantes letales.

f) Estudios de Fertilidad.

~~No se produjo alteración de la fertilidad y reproducción en ratas macho cuando fueron tratados 70 días antes del apareamiento y cuando ratas hembra fueron tratadas durante 14 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación y lactancia con dosis orales de Tartrato de Brimonidina. La dosis más alta administrada (0,66 mg base/Kg/día) produjo 244 veces la concentración plasmática de fármaco observada en humanos tratados múltiples veces con 1 gota de solución oftálmica de Tartrato de Brimonidina 0,2% en cada ojo dos veces al día. Aunque no se determinaron los niveles de fármaco en sangre en este estudio, se estima que la dosis más alta de Tartrato de Brimonidina (0,66 mg base/Kg/día) alcanzó valores de AUC 60 veces mayores que los observados en humanos tratados con 1 gota de solución oftálmica de Tartrato de Brimonidina 0,15 % en ambos ojos 3 veces al día. Estos estudios de reproducción y fertilidad en ratas con Tartrato de Brimonidina no demostraron ningún efecto adverse sobre la fertilidad masculina o femenina en dosis que alcanzan hasta aproximadamente 477 y 302 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada de ALPHAGAN® P 0,1% ó 0,15% respectivamente.~~

g) Estudios de Desarrollo Embrio-Fetal.

~~Tartrato de Brimonidina no fue teratogénico cuando se administró por vía oral durante la gestación en los días 6 a 15 en ratas y los días 6 a 18 en conejos. Las dosis más elevadas de Tartrato de Brimonidina en ratas (1,65 mg base/Kg/día) y conejos (3,33 mg base/Kg/día) produjeron 333 y 24 veces, respectivamente, la concentración plasmática de fármaco observada en humanos tratados múltiples veces con una gota de ALPHAGAN® 0,2% en cada ojo dos veces al día y alcanzaron valores de exposición AUC 360 y 23 veces superiores, o 260 y 17 veces superiores, respectivamente, a valores similares estimados en humanos tratados con ALPHAGAN® P 0,1% ó 0,15 %, 1 gota en ambos ojos tres veces al día. Dado que la acumulación sistémica es mínima,~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%

~~los márgenes de seguridad basados en la concentración de fármaco en el plasma después de administrar dos y tres veces al día son comparables.~~

~~Después de la administración oral de ^{14}C -Brimonidina en ratas preñadas, Brimonidina atravesó la placenta y entró en la circulación fetal en un grado limitado, produciendo concentraciones de ^{14}C -Brimonidina en la sangre fetal que fueron 10-27% de la sangre materna. Brimonidina predominó en la placenta, útero o hígado fetal, pero no en el hígado materno.~~

~~Tras la administración oral de ^{14}C -Brimonidina en ratas lactantes, las concentraciones de radiactividad en la leche materna fueron comparables o superiores a la de la sangre materna. Los resultados indicaron la distribución del fármaco y un metabolito (MV) desde el plasma materno a la leche.~~

~~**h) Estudios Prenatales y Posnatales.**~~

~~Las capacidades reproductivas de los animales, incluyendo la supervivencia, desarrollo y comportamiento de las generaciones F_1 y F_2 , no fueron afectadas cuando se administró 0,66 mg base/Kg/día de **ALPHAGAN**® vía oral a ratas de la generación F_0 desde el día 16 de gestación hasta el día 20 de lactancia. La dosis más elevada (0,66 mg base/Kg/día) produjo 244 veces la concentración plasmática de fármaco observada en humanos tratados varias veces con una gota de **ALPHAGAN**® 0,2% en cada ojo dos veces al día.~~

8. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS.

~~**8.1 Farmacocinética Preclínica.**~~

~~**a) Absorción Ocular.**~~

~~Después de una dosis única y una dosis múltiple oftálmica, ^{14}C -Brimonidina fue absorbida y distribuida a todas las partes del ojo en conejos y monos. Se alcanzaron concentraciones relativamente altas en la córnea, conjuntiva, iris/cuerpo ciliar (el supuesto sitio de acción) y humor acuoso. La penetración corneal fue la vía principal de absorción ocular.~~

~~Brimonidina Purite® 0,2% produjo una $C_{\text{máx}}$ 54,6% mayor y un $\text{AUC}_{0-\infty}$ 35,3% mayor de Brimonidina en el humor acuoso que **ALPHAGAN**® 0,2% en conejos albinos que recibieron una dosis oftálmica única, indicando que Tartrato de Brimonidina mejora su biodisponibilidad ocular cuando es formulada como Brimonidina Purite®.~~

~~Después de múltiples dosis oftálmicas de Tartrato de Brimonidina 0,2% en conejos albinos, aproximadamente 1,3% de Brimonidina estaba biodisponible intraocularmente.~~

~~**b) Distribución Ocular.**~~

~~Después de una dosis única ocular de 0,5% de solución de Tartrato de ^{14}C -Brimonidina, la $C_{\text{máx}}$ del humor acuoso en conejos albinos, conejos pigmentados y monos cynomolgus fue de 2,16, 1,52 y 0,40 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. La $C_{\text{máx}}$ iris-~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%

~~El cuerpo ciliar correspondiente fue de 4,55, 16,9 y 63 µg/g. Estas concentraciones se alcanzaron generalmente en 1 hora después de la administración.~~

~~Brimonidina se une extensiva y reversiblemente a la melanina ocular en el iris-cuerpo ciliar de conejos pigmentados y monos cynomolgus sin ningún efecto adverso, dando como resultado una larga semivida de eliminación terminal de 196 horas.~~

c) Metabolismo Ocular.

~~Brimonidina no se metabolizó en gran medida en los ojos de conejos, monos cynomolgus, o humanos.~~

d) Eliminación Ocular.

~~La eliminación ocular de Brimonidina fue similar después de la instilación de una sola gota de Brimonidina Purite® 0,2% o **ALPHAGAN®** 0,2%. Después de una instilación ocular de una dosis única de Brimonidina Purite® 0,2%, las concentraciones de Brimonidina en el humor acuoso de conejo albino disminuyeron desde el peak con una vida media de aproximadamente 45 minutos a 5 horas. Después de la instilación de **ALPHAGAN®** 0,2%, las concentraciones de Brimonidina en el humor acuoso del conejo decayeron bifásicamente con una vida media inicial de aproximadamente 1 hora, seguida de una fase de eliminación terminal más lenta de 6 a 24 horas después de la dosis. Mientras que después de la instilación de **ALPHAGAN®** 0,2%, la vida media de eliminación terminal en el humor acuoso de conejos y monos pigmentados fue de 9 y 14 horas, respectivamente.~~

e) Absorción y Vida Media Sistémica.

~~Brimonidina fue absorbida en la circulación sistémica y aclaró rápidamente después de la aplicación durante 2 semanas en ojos de conejo y mono. Las concentraciones máximas de Brimonidina plasmática se produjeron dentro de 1 a 4 horas. La C_{máx} plasmática media fue de 1,17 ng/mL en conejos dosificados con una solución al 0,2% y 3,25 ng/mL en monos dosificados con una solución al 0,5%. Después de una dosis ocular de ¹⁴C-Brimonidina, la vida media aparente de las especies totales derivadas de fármacos en la circulación sistémica fue de 3,5 horas en conejos y la vida media aparente de Brimonidina plasmática fue de 1,5 horas en monos.~~

f) Distribución Sistémica.

~~Después de una dosis intravenosa, las concentraciones plasmáticas de Brimonidina disminuyeron con el tiempo de una manera bifásica con vidas medias de eliminación de 20 minutos en ratones, 1 hora en ratas y perros y 2,5 horas en monos. El volumen aparente de distribución después de la dosificación intravenosa fue moderadamente elevado, 4-8 L/kg en ratón, rata, perro y mono. Brimonidina no estuvo muy ligada a las células sanguíneas. La unión a proteínas plasmáticas media fue baja y varió de 20-36% en ratón, rata, conejo y mono después de la administración tópica o sistémica.~~

~~Se realizaron estudios de distribución en tejidos de ratas macho y hembra después de~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%

~~una dosis oral única de 1,48 mg/Kg de ¹⁴C-Brimonidina. Las concentraciones máximas de radioactividad se produjeron en casi todos los tejidos corporales a las 0,5 horas o menos después de la dosis. Las concentraciones de radioactividad fueron mayores en el tracto gastrointestinal; relativamente altas en tejidos con flujo sanguíneo elevado, como hígado, riñón, corazón y pulmón, glándulas suprarrenales y sangre; y baja en cerebro y médula espinal. No hubo acumulación apreciable en la mayoría de los tejidos ya que las concentraciones de radioactividad disminuyeron a niveles muy bajos 48 horas después de la dosificación.~~

~~g) Inducción o Inhibición Enzimática.~~

~~Después de la administración intraperitoneal a ratas durante 7 días dosis diarias de 4 mg/Kg, Brimonidina no ejerció ninguna inducción o inhibición marcada de las enzimas hepáticas del citocromo P450.~~

~~h) Metabolismo Sistémico y Excreción.~~

~~Brimonidina fue ampliamente metabolizada en ratones, ratas, perros y monos. Al igual que en los humanos, las principales vías metabólicas de Brimonidina son la oxidación del carbono alfa de la fracción quinoxalina y la escisión oxidativa del anillo de imidazolina. Aproximadamente 60-70% de la dosis sistémica se excretó en la orina y la excreción fecal representó el 15-30% de la dosis.~~

~~8.2 Farmacocinética Clínica.~~

~~La absorción sistémica después de la administración ocular de una solución de Brimonidina 0,2% dos veces al día durante 10 días, resultó en concentraciones plasmáticas bajas con $C_{\text{máx}}$ promedio en estado estacionario de 0,06 ng/mL. El área bajo la curva de tiempo de concentración plasmática durante 12 horas en estado estacionario (AUC_{0-12h}) fue de 0,31 ng·hr/mL, en comparación con 0,23 ng·hr/mL después de la primera dosis, lo que indica una acumulación sistémica mínima. La vida media sistémica media aparente fue de aproximadamente 3 horas después de la dosificación tópica. La absorción sistémica y eliminación de Brimonidina en sujetos de edad avanzada fue comparable a la de los adultos jóvenes.~~

~~Las concentraciones plasmáticas de Brimonidina y las concentraciones séricas de glucosa durante el tratamiento con Brimonidina Purite® 3 veces al día se investigaron en un estudio paralelo unicéntrico, aleatorizado, doble ciego vehículo controlado, de Brimonidina Purite® 0,1% y 0,2% en sujetos sanos. Los perfiles de concentración tiempo de Brimonidina fueron evaluados en los días 1 y 7. La $C_{\text{máx}}$ plasmática y el AUC fueron proporcionales a la dosis en estado estacionario y demostraron una acumulación mínima. Se estima que la $C_{\text{máx}}$ plasmática en estado estacionario durante el tratamiento 3 veces al día con **ALPHAGAN® P 0,15%** es de aproximadamente 0,05 ng/mL, asumiendo la proporcionalidad de la dosis.~~

~~La absorción sistémica tras la administración oral de ¹⁴C-Brimonidina en humanos fue~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%**

~~rápida y extensiva. La rápida eliminación por metabolismo sistémico en metabolitos polares parece limitar la distribución tisular y la exposición corporal a Brimonidina. Después de la absorción, la relación sangre-plasma de radiactividad total fue aproximadamente de 1 después de la administración oral, indicando que la Brimonidina y sus metabolitos se distribuyen en los glóbulos rojos. Brimonidina estuvo aproximadamente un 29% ligada a proteínas plasmáticas.~~

~~Brimonidina fue metabolizada extensamente a nivel sistémico en humanos. Las principales vías metabólicas de Brimonidina son la oxidación del carbono alfa de la fracción de quinoxalina al derivado de quinoxalina-2, 3-diona y la escisión oxidativa del anillo de imidazolina a arilguanidina. Las enzimas más probables que sean responsables del metabolismo de Brimonidina son el citocromo P450 del hígado y la aldehído oxidasa. Los metabolitos de quinoxalol son además metabolizados por glucuronidación.~~

~~Brimonidina y sus metabolitos fueron eliminados rápidamente de la circulación sistémica a través de excreción urinaria. Una pequeña cantidad de la dosis se excretó como fármaco inalterado en la orina. Aproximadamente el 87% de una dosis radioactiva administrada por vía oral se eliminó en seres humanos en 120 horas, y el 74% se eliminó en la orina.~~

Después de la administración ocular de ya sea 0,1% ó 0,2%, las concentraciones plasmáticas llegan a un máximo dentro de 0,5 a 2,5 horas y declinan con una vida media sistémica de aproximadamente 2 horas. En humanos, el metabolismo sistémico de brimonidina es extenso. Es metabolizado principalmente en el hígado. La excreción urinaria es la mayor vía de eliminación de la droga y sus metabolitos.

Aproximadamente el 87% de una dosis radiactiva de administrada en forma oral fue eliminada dentro de 120 horas, con un 74% encontrado en la orina.

9. DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.

ALPHAGAN® P se administra tópicamente en el ojo.

La dosis recomendada es una gota de ALPHAGAN® P en el(los) ojo(s) afectado(s) tres veces al día, con un intervalo aproximado de 8 horas entre cada dosis.

Si se está utilizando más de un medicamento oftálmico, se recomienda esperar 5 minutos entre la aplicación de ALPHAGAN® P y los otros medicamentos.

10. INTERACCIONES.

Aunque no se han realizado estudios específicos de interacción con ALPHAGAN® P, se debe considerar la posibilidad de un efecto aditivo o de potenciación con depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%**

Agonistas alfa, como clase (incluyendo **ALPHAGAN®** 0,2%), pueden disminuir el pulso y la presión sanguínea. Se recomienda tener precaución con el uso concomitante de fármacos tales como beta-bloqueadores (oftálmicos y sistémicos), antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos.

Se ha reportado que los antidepresivos tricíclicos mitigan el efecto hipotensor de Clonidina sistémica. No se sabe si el uso concomitante de estos antidepresivos con **ALPHAGAN® P** en humanos puedan interferir con el efecto de disminuir la PIO. Sin embargo, en pruebas con conejos, no se observó alteración de la respuesta de la PIO a Brimonidina al administrar inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos.

No hay información disponible sobre el nivel de catecolaminas circulantes después de la administración de **ALPHAGAN® P**. Sin embargo, se aconseja tener precaución con pacientes que estén tomando antidepresivos tricíclicos que puedan afectar el metabolismo y captación de las aminas circulantes.

11. REACCIONES ADVERSAS.**11.1 Experiencia Clínica.**

*En base a la información de seguridad de cinco estudios clínicos pivotaes realizados con **ALPHAGAN®**, la mayoría de las reacciones adversas fueron transitorias y no fueron lo suficientemente serias como para interrumpir el tratamiento. Los efectos adversos fueron codificados utilizando el diccionario COSTART disponible al momento en que se realizó el estudio.*

Tabla 1. Reacciones Adversas \geq 1% en pacientes tratados con **ALPHAGAN® P (N=380).**

Alteraciones del Sistema Nervioso	
Dolor de Cabeza	3,4%
Infecciones e Infestaciones	
Rinitis	2,4%
Alteraciones Gastrointestinales	
Sequedad Bucal	5,3%
Alteraciones Generales y Condiciones del Sitio de Administración	
Astenia	2,1%
Alteraciones Oculares	
Hiperemia Conjuntival	21,1%
Sensación de Ardor en el ojo	6,1%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%

<u>Sensación de Puntadas en el ojo</u>	<u>1,8%</u>
<u>Sensación de Cuerpo Extraño</u>	<u>3,9%</u>
<u>Foliculitis Conjuntival</u>	<u>6,1%</u>
<u>Prurito Ocular</u>	<u>9,2%</u>
<u>Conjuntivitis Alérgica</u>	<u>9,5%</u>
<u>Fotofobia</u>	<u>1,8%</u>
<u>Eritema del Párpado</u>	<u>1,6%</u>
<u>Dolor Ocular</u>	<u>2,6%</u>
<u>Sequedad Ocular</u>	<u>3,9%</u>
<u>Edema del Párpado</u>	<u>2,1%</u>
<u>Edema Conjuntival</u>	<u>1,6%</u>
<u>Blefaritis</u>	<u>3,7%</u>
<u>Irritación Ocular</u>	<u>1,8%</u>
<u>Secreción Conjuntival</u>	<u>2,4%</u>
<u>Alteraciones Visuales</u>	<u>7,9%</u>
<u>Epífora</u>	<u>4,2%</u>
<u>Empeoramiento de la Agudeza Visual</u>	<u>3,2%</u>
<u>Conjuntivitis Folicular</u>	<u>1,3%</u>
<u>Queratitis Puntiforme Superficial</u>	<u>1,8%</u>

11.2 Experiencia Post Marketing.

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la comercialización de **ALPHAGAN® P** en la práctica clínica, las cuales han sido reportadas en forma voluntaria por los pacientes, por lo que no se puede establecer una relación causal al uso del medicamento.

- **Alteraciones Oculares:** Visión borrosa, Conjuntivitis.
- **Alteraciones Generales y Condiciones del Sitio de Administración:** Fatiga, Mareos.
- **Alteraciones del Sistema Inmune:** Hipersensibilidad.
- **Alteraciones del Sistema Nervioso:** Somnolencia.

12. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS.

Como otros medicamentos similares, **ALPHAGAN® P** puede causar fatiga y/o somnolencia en algunos pacientes. Aquellos pacientes que realizan actividades como conducir y manejar maquinaria deben ser advertidos que es posible que ocurra una disminución del estado de alerta. **ALPHAGAN® P** también puede provocar visión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%**

borrosa o alteraciones visuales en algunos pacientes. Si esto ocurre, el paciente debe esperar hasta que estos síntomas hayan desaparecido antes de conducir o usar maquinaria.

13. SOBREDOSIS.

- Sobredosis oftálmica:

En estos casos, los eventos que han sido reportados, son aquellos que se encuentran descritos en las reacciones adversas.

- Sobredosis sistémica por ingestión accidental:

Hay información muy limitada con respecto a la ingestión accidental de Brimonidina en adultos, sólo se ha reportado hipotensión. En contraparte, se ha reportado en recién nacidos, lactantes y niños que recibieron **ALPHAGAN®** como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito o por ingestión oral accidental, síntomas de sobredosis de Brimonidina como apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia.

En caso de sobredosis, el tratamiento debe incluir terapia de apoyo y sintomática. Deben mantenerse despejadas las vías aéreas del paciente.

14. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.**14.1 Embarazo.****Categoría de Riesgo en el embarazo: B.**

No se dispone de información de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta humana **ALPHAGAN® P** se debe utilizar con precaución durante el embarazo sólo si el potencial beneficio supera el eventual riesgo para el feto.

14.2 Lactancia.

Estudios en ratas han indicado que Brimonidina es eliminada a través de la leche. Sin embargo, se desconoce si es eliminada en la leche humana, por lo que se debe evaluar suspender la lactancia o el tratamiento para la madre.

14.3 Uso Pediátrico.

En estudios Fase 3 de tres meses de duración realizados en niños entre 2 a 7 años, con glaucoma mal controlado con beta-bloqueadores, se reportó una alta prevalencia de somnolencia (55%) con Brimonidina al 0,2% como tratamiento complementario. Esto fue grave en el 8% de los niños y produjo la interrupción del tratamiento en el 13%. La incidencia de somnolencia disminuyó con el aumento de la edad, siendo menor en el grupo de 7 años de edad (25%), pero más afectada por el peso, ocurriendo con mayor frecuencia en niños con un peso ≤ 20 kg (63%) en comparación con los que pesaban $>$

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%

20 kg (25%).

No se dispone de estudios para establecer la seguridad y eficacia de **ALPHAGAN® P** en ~~niños menores de 2 años~~ **pacientes pediátricos**. Sin embargo, durante la vigilancia post-comercialización, se ha reportado apnea, bradicardia, coma, depresión respiratoria, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez y somnolencia en recién nacidos, lactantes y niños que reciben Brimonidina, ya sea por glaucoma congénito o por ingestión accidental.

14.4 Uso Geriátrico.

En general no se han observado diferencias en seguridad y eficacia entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. La C_{máx} y vida media aparente de Brimonidina fue similar en individuos de edad avanzada (65 años o más) y adultos jóvenes, indicando que la absorción sistémica y la eliminación no se vieron afectadas significativamente por la edad.

15. PRESENTACIÓN.

ALPHAGAN® P es suministrado estéril en un frasco gotario de polietileno de baja densidad opaco con tapa de poliestireno de alto impacto (morada) que contiene 5 ml de solución oftálmica.

16. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

Mantener **ALPHAGAN® P** en su envase original, protegido del calor, luz y humedad a no más de 25 °C.

Mantener lejos del alcance de los niños.

Tapar y cerrar bien el frasco, después de usar **ALPHAGAN® P**.

No utilizar **ALPHAGAN® P** después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

CCDS V2.1 V.RA08_17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%

17 REFERENCIAS.

- (1) Schuman, JS, Horowitz B, et al. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. Arch Ophthalmol. 1997;115:847-852 (Final Clinical Report A342-103-7831)
- (2) Allergan, Inc. Final report of study A342-104-7831: The long-term safety and ocular-hypotensive efficacy of brimonidine tartrate 0.2% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Dated March 1996.
- (3) Allergan, Inc. Final report of study 190342-021: A multi-center, double-masked randomized, parallel, 3-month study (with 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.
- (4) Allergan, Inc. Final report of studies 190342-007 and 190342-008: A multicenter, double-masked, randomized, parallel, 3-month study (with an extension to 1 year) of the safety, efficacy, and acceptability of 0.15% and 0.2% Brimonidine-Purite® compared with 0.2% Brimonidine administered 3-times-daily in subjects with glaucoma or ocular hypertension.
- (5) Derick RJ, Robin AL, et al. Brimonidine tartrate, a one-month dose response study. Ophthalmology. 1997;104(1):131-136 (Allergan, Inc. Final Clinical Report A342-110-7831).
- (6) Walters TR. Development and use of brimonidine in treating acute and chronic elevations of intraocular pressure: a review of safety, efficacy, dose response, and dosing studies. Surv of Ophthal. 1996;Nov 41(1):S19-S26.
- (7) Allergan, Inc. Final report of study A342-119-7831: A 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.
- (8) Allergan, Inc. Final Report A342-611-7831: Comparison of the additive hypotensive effect to beta-blockers of brimonidine and dipivefrin in subjects with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension
- (9) Allergan, Inc. Final report of study 190342-015: A 3-month, multicenter, randomized, double-masked, parallel comparison of the safety, efficacy, and tolerability of ALPHAGAN® TID vs. Trusopt® TID as adjunctive treatment to ophthalmic beta-blocker treatment in pediatric glaucoma patients.
- (10) Standard medical practice
- (11) Allergan, Inc. Final report of study 190342-004: A multicenter, investigator-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel, 1 month study of the safety, efficacy, and acceptability, of three-times-daily dosed 0.1% and 0.2% Brimonidine-Purite® compared with Brimonidine-Purite® vehicle and ALPHAGAN® in patients with glaucoma or ocular hypertension.
- (12) Allergan, Inc. Final report of study 190342-005: A multicenter, investigator-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel, 1 month study of the safety, efficacy, and acceptability of three-times-daily dosed 0.1% and 0.2% Brimonidine-Purite® compared with Brimonidine-Purite® vehicle and Timoptic® in patients with glaucoma or ocular hypertension.
- (13) Nordlund JR, Pasquale LR, Robin AL, et al. The cardiovascular, pulmonary, and ocular

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%**

hypotensive effects of 0.2% brimonidine. Arch Ophthalmol. 1995;113(1):77-83. (Final Clinical Report A342-115-8042).

- (14) US Package Insert for IOPIDINE® (apraclonidine hydrochloride) 0.5% as Base
- (15) Burke J. The alpha-2 agonist brimonidine does not interact negatively with monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants in experimental models. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40, S825.
- (16) Allergan, Inc.. Biological Science Report No. BIO-94-010: Relative alpha-adrenoceptor potency/selectivity and IOP efficacy of UK-14,304 (brimonidine) and clonidine. Dated January 1988.
- (17) Allergan, Inc. Allergan report PK-95-042 from A342-106-7831: An evaluation of the accumulation of brimonidine in plasma following single and multiple topical dosing of 0.2% brimonidine tartrate in normal subjects. Harris Labs. Dated May 1995.
- (18) Allergan, Inc. Huntington Research Centre ALG32/943075 Report No. PK 95-017. Placental transfer and milk secretion studies in the rat after single oral doses. Dated February 1995.
- (19) Allergan, Inc. Report No. 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: dated April 1995.
- (20) Allergan, Inc. Pfizer report on UK 14, 304-18 dated 1974. Acute toxicity data.
- (21) Jeon YT, Luo C, Gluchowski C, et al. Synthesis of analogs of UK-14,304: Pharmacological evaluation at cloned human alpha adrenergic receptors. Am Chem Soc. 1993;206:52.
- (22) Munk S, Gluchowski C, Dolby L, et al. Analogs of UK-14,304 as α_2 -adrenoreceptor agonists. Twist and agent polarity as design elements. Bioorganic and Medicinal Chem Let. 1994;4:459-462.
- (23) Burke J, Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. Surv Ophthalmol. 1996;41(Suppl 1):S9-S18.
- (24) Cantor LB, Burke J. Drug evaluation – pulmonary-allergy, dermatological, gastrointestinal and arthritis: brimonidine. Exp Opin Invest Drugs. 1997;6:1063-1083.
- (25) Burke J, Wheeler L, Manlapaz C, et al. Therapeutic use of α_2 -adrenoreceptor agonists in glaucoma. In: Lanier S, Limbird L, ed. Alpha2-adrenergic receptors: structure, function and therapeutic implications. UK: Harwood Academic Publishers 1996;179-187.
- (26) Allergan, Inc. Biological Science Report no. BIO-04-008: Brimonidine and lolidine: receptor pharmacology and IOP responses in rabbits and monkeys. Dated February 1994.
- (27) Allergan, Inc. Biological Science Report No: BIO-94-005: Effects of alpha-2-agonists, brimonidine and clonidine, on arteriolar caliber in the microvasculature associated with human retinal xenografts in the hamster cheek preparation. Dated February 1994.
- (28) Allergan, Inc. Biological Science Report No: BIO-94-074: Effects of alpha-2-agonists, brimonidine, clonidine, and p-aminoclonidine, on arteriolar caliber in the microvasculature associated with human retinal xenografts in the hamster cheek preparation. Dated January 1995.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%**

- (29) Allergan, Inc. Final Clinical Report S342-101-7829: A titration study to evaluate the safety and comfort of SK&F 190342-LF. Dated October 1989.
- (30) Allergan, Inc. Final Clinical Report S342-107-7831: The safety, comfort, onset and duration of action of AGN 190342-LF 0.5% in normal subjects. Dated February 1990.
- (31) Allergan, Inc. Final Clinical Report S342-108-8042: The safety, comfort, onset and duration of action of AGN 190342-LF in normal subjects. Dated August 1990.
- (32) Burke JA, Potter DE. Ocular effects of a relatively selective alpha 2 agonist in cats, rabbits and monkeys. *Curr Eye Res.* 1986;5:665-76.
- (33) Lee PY, Serle JB, Podos SM, et al. Time course of the effect of UK 14304-18 (brimonidine tartrate) on rabbit uveoscleral outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(Suppl):1118.
- (34) Serle JB, Steidl S, Wang RF, et al. Selective alpha 2-adrenergic agonists B-HT 920 and UK 14,304-18: Effects on aqueous humor dynamics in monkeys. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1158-62.
- (35) Allergan, Inc. Biological Science Report No. BIO-94-012: Suppression of aqueous humor flow by brimonidine in pigmented rabbits. Dated March 1994.
- (36) Allergan, Inc. Biological Science Report No. BIO-94-009: IOP response to brimonidine in monkeys; mechanism of action. Dated January 1994.
- (37) Toris CB, Gleason ML, Camras CB, et al. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1995;(113):1514-17.
- (38) Gabelt BT, Robinson JC, Hubbard WC, et al. Apraclonidine and brimonidine effects on anterior ocular and cardiovascular physiology on normal and sympathectomized monkeys. *Exp Eye Res.* 1994;59:633-44.
- (39) Allergan, Inc. Report No. TC-0941: Cytotoxicity evaluation of artificial tear products. Dated July 14, 1998.
- (40) Allergan, Inc. Allergan Technical Report – SEM of Refresh Tears®. Dated October 26, 1998.
- (41) Van Haeringen N. Clinical biochemistry of tears. *Survey Ophthalmol.* 1981;26:84-96.
- (42) Bachman W, Wilson J. Essential ions for maintenance of the corneal epithelial surface. *Inv Ophthalmol Vis Sci.* 1985;26:1484-88.
- (43) Allergan, Inc. Final Clinical Report S342-109-7829: A five day study to determine the efficacy and safety of SK&F 190342-LF in subjects with open angle glaucoma or ocular hypertension. Dated January 1990.
- (44) Allergan, Inc. Final Report of Study A342-119-7831: A 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.
- (45) Allergan, Inc. J. Javitt for the brimonidine outcomes study group. The clinical success rate and quality of life assessment of brimonidine tartrate 0.2% compared with timolol 0.5%, administered twice-daily, in patients with previously untreated open-angle glaucoma or ocular hypertension. (Final report of study 190-342-126).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%**

- (46) Allergan, Inc. T. Mundorf for the brimonidine outcomes study group II. Brimonidine 0.2% versus betaxolol 0.25% as measured by the clinical success rate and quality of life effects in patients with glaucoma or ocular hypertension. (Final report of study 190-342-001.
- (47) Shlomo M, David R. Ongoing clinical assessment of the safety profile and efficacy of brimonidine compared with timolol: Year-three results. Clin Therapeutics. 2000;22(1):1-9.
- (48) Allergan, Inc. Serle JB, et al. A comparison of the safety and efficacy of twice daily brimonidine 0.2% versus betaxolol 0.25% in subjects with elevated intraocular pressure. Surv Ophthalmol. 1996;41(1):S39-S47.
- (49) Allergan, Inc. Pfizer Report: The drug kinetics of UK-14,304 in man following oral administration. Dated 1975.
- (50) Allergan, Inc. Report No. PK 94-092: In vivo plasma protein binding of AGN 190342 in mice, rats, rabbits, dogs, monkeys and humans. Dated November 1994.
- (51) Allergan, Inc. Report No. PK 1993-103: In vitro metabolism of AGN 190342 by rabbit liver aldehyde oxidase, various rabbit liver fractions and bovine milk xanthine oxidase. Dated September 1993.
- (52) Allergan, Inc. Report No. PK 95-021: Identification of in vitro and in vivo metabolites of AGN 190342 using liquid chromatography/mass spectrometry (MS) and MS/MS analyses. Dated April 1995.
- (53) Allergan, Inc. A342-106-7831: An evaluation of accumulation of brimonidine plasma following single and multiple dosing of 0.2% brimonidine tartrate in normal subjects. Dated May 1995.
- (54) Allergan, Inc. Report PK 95-042 from A342-106-7831: An evaluation of accumulation of brimonidine plasma following single and multiple dosing of 0.2% brimonidine tartrate in normal subjects. Dated May 1995.
- (55) Allergan, Inc. 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 (Covance laboratories, Madison, WI). Dated November 1998.
- (56) Allergan, Inc. Report No. PK 1992-007: Tissue distribution of AGN 190342 in the eye and systemic blood after a single ocular dose to albino rabbit. Dated February 1992.
- (57) Allergan, Inc. Report no. PK 1993-005. Ocular disposition and systemic absorption of ¹⁴C-AGN 190342 after multiple ophthalmic doses to albino rabbits. Dated January 1993.
- (58) Allergan, Inc. Report no. PK 1993-001. Ocular disposition and systemic absorption of ¹⁴C-AGN 190342 after multiple ophthalmic doses to albino rabbits. Dated January 1993.
- (59) Allergan, Inc. Report no. PK 1992-011: Ocular and systemic absorption of ¹⁴C-AGN 190342 after a single ophthalmic eyedrop administration to pigmented rabbit eyes. Dated April 1992.
- (60) Allergan, Inc. Huntington Research Centre ALG 23/932251. Report No. PK 94-073 ¹⁴C-AGN 190342-LF: Ocular pharmacokinetics studies after single ocular doses to cynomolgus monkeys. Dated August 1994 (with Amendment 1).
- (61) Allergan, Inc. Huntington Research Centre ALG/24. Report No. PK 94-074 ¹⁴C-AGN 190342-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%

LF: Ocular pharmacokinetics studies after multiple ocular doses to cynomolgus monkeys. Dated August 1994.

- (62) Allergan, Inc. Report PK-00-010: Relative ocular bioavailability of 0.2% brimonidine-Purite® and 0.2% Alphagan PF to that of 0.2% ALPHAGAN® in albino rabbits. Dated February 2000.
- (63) Allergan, Inc. Report No. PK-1993-021: The effects of multiple topical dosing on intracameral disposition of 3H-AGN 190342 in albino rabbit eyes. Dated April 1993.
- (64) Allergan Inc. Report No. PK-1991-013: Ocular melanin binding of AGN 190342 in vitro. Dated May 1991.
- (65) Allergan, Inc. Report no. PK 1988-029: The concentration of SK&F 190342 in aqueous humor and systemic blood after multiple doses to rabbit eyes. Dated Sept. 1988.
- (66) Allergan, Inc. Report No. PK-1992-040: Pharmacokinetics of AGN 190342 following a single intravenous administration in mice. Dated July 1992.
- (67) Allergan Inc. Report No. PK-1992-042: Pharmacokinetics of AGN 190342 in male and female rats after a single intravenous administration. Dated August 1992.
- (68) Allergan, Inc. Report No. PK-1992-077: Pharmacokinetic analysis of AGN 190342 in dog plasma for protocol PK-1990-005 absorption and excretion of ¹⁴C-AGN 190342-LF in the beagle dog following intravenous or oral administration. Dated November 1992.
- (69) Allergan Inc. Report No. PK-1992-058: Pharmacokinetic analysis of AGN 190342 in monkey plasma for protocol PK-1990-005 absorption and excretion of ¹⁴C-AGN 190342-LF in cynomolgus monkey following intravenous or oral administration. Dated October 1992.
- (70) Allergan, Inc. Hazelton, Deutschland (Munster, Germany). Tissue distribution of radioactivity following a single oral dose of ¹⁴C-AGN 190342-LF in the rat. Dated February 1992.
- (71) Allergan, Inc. Report No. PK1992-013. The effect of AGN 190342-LF on rat hepatic drug metabolizing enzymes. Dated November 1991.
- (72) Allergan, Inc. Study No. TX-97-053. Reformulations in Purite® 0.1% (9118X) and 0.2% (9115X); A six month ocular safety study in New Zealand white rabbits. Dated September 1999.
- (73) Bloor BC. General pharmacology of α 2-adrenoreceptors. Anaesthetic Pharmacol Rev. 1993;1:221-232.
- (74) Ruffolo RR, et al. Functions mediated by alpha-2 adrenergic receptors. In: Limbird LE, Ed. The Alpha-2 Adrenergic Receptors. Clifton, New Jersey.
- (75) Angel I, et al. Pharmacological characterization of the hyperglycemia induced by alpha-2 adrenoreceptor agonists. J Pharmacol Exp Ther. 1998;246:1098-1103.
- (76) Niddam R, et al. Pharmacological characterization of alpha-2 adrenergic receptor subtype involved in the release of insulin from isolated rat pancreatic islets. J Pharmacol Exp Ther. 1990;254:883-887.
- (77) Angel I, et al. Involvement of alpha-2 adrenergic receptor subtypes in hyperglycemia. J Pharmacol Exp Ther. 1990;254:877-882.
- (78) Allergan, Inc. Bio/dynamics. Inc. (East Millstone, NJ). Final report of study 90-3569. One year

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%

ocular toxicity of AGN 190342-LF in cynomolgus monkeys followed by a two month recovery. Dated December 1992.

- (79) Allergan, Inc. Study 1610-1926-001: Six-month chronic ocular and systemic toxicity study with topical applications of various concentrations of AGN 190342-LF in rabbits. Dated July 1991.
- (80) Allergan, Inc. Hazelton Deutschland (Munster, Germany) Study HLD-804-001. 52-week oral gavage chronic toxicity study in monkeys. Final report dated January 1993.
- (81) Allergan, Inc. Huntington Research Centre, Ltd. (Cambridgeshire, England) study ALG/12. AGN 190342-LF: Potential tumorigenic effects in prolonged dietary administration in mice. Dated November 1994.
- (82) Allergan, Inc. Huntington Research Centre, Ltd. (Cambridgeshire, England) study ALG/13. AGN 190342-LF: Potential tumorigenic effects in prolonged dietary administration in rats. Dated January 1995.
- (83) Allergan, Inc. Brunswick D. Evaluation of Ames test. Dated April 1991.
- (84) Allergan, Inc. Pharmakon Research International, Inc. (Waverly, PA). Study PH 301-AN-003090. Ames/Salmonella-E. Coli liquid pre-incubation assay on AGN 190342-LF. Dated June 1991.
- (85) Allergan, Inc. Hazelton Laboratories (Washington, DC). Study HWA 1450-0-437J, Measuring chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells with multiple harvests. Dated July 1991.
- (86) Allergan, Inc. Pfizer report on UK 14,304-18: Genetic toxicology report, UK 14,304-18. dated March 1975.
- (87) Allergan, Inc. Springborn Laboratories (Spencerville, OH) study SLS-3202.6. A perinatal and postnatal study in rats with AGN 190342-LF. Dated December 1992.
- (88) Allergan, Inc. Springborn Laboratories (Spencerville, OH) Final report of study SLS-3202.3. Fertility and general reproduction study: segment I toxicity study in rats with AGN 190342-LF. Dated March 1991.
- (89) Allergan, Inc. Springborn Laboratories (Spencerville, OH) study SLS-3202.18: An oral range-finding study in rats with AGN 190342-LF. Dated June 1994.
- (90) Allergan, Inc. Springborn Laboratories (Spencerville, OH) study SLS-3202.15: An oral teratology study in rats with AGN 190342-LF. Dated October 1994.
- (91) Allergan, Inc. Springborn Laboratories (Spencerville, OH) study SLS-3202.16: An oral range-finding teratology study in rabbits with AGN 190342-LF. Dated August 1994.
- (92) Allergan Inc. Springborn Laboratories (Spencerville, OH) study SLS-3202.17: An oral teratology study in rabbits with AGN 190342-LF. Dated October 1994.
- (93) Allergan Inc. Huntington Research Centre ALG 32/943075: Report No. PK 95-017 Placental transfer and milk secretion studies in the rat after single oral doses. Dated February 1995.
- (94) Allergan Inc. Report No. 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. Dated April 1995.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%**

- (95) Henkind P, Leitman M, Weitzman E. The diurnal curve in man: new observations. Invest Ophthalmol. 1973;12:705-7.
- (96) Yoles E., Muler E., Schwartz M., Burke J., WoldeMussie E, Wheeler L. Injury-induced secondary degeneration of rat optic nerves can be attenuated by α_2 -adrenoceptor agonists AGN 191103 and brimonidine. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996;37(3), S114.
- (97) Allergan, Inc. Report No. BIO-97-124: Protection of photoreceptors by brimonidine. Dated August, 1997.
- (98) Lai RK, Hasson D, Chun T, Wheeler L. Neuroprotective effect of ocular hypotensive agent brimonidine. XIth Congress of the European Society of Ophthalmology. 1997;439-444.
- (99) Lai RK, Hasson D, Chun T, Wheeler L. (1997). Anti-glaucoma agent brimonidine protects retinal function after ischemic injury. Ophthalmic Research 1997;29(S1):118.
- (100) Allergan, Inc. Technical Report PA-2000-14:12-month interim stability report for primary registration batches of brimonidine-Purite® ophthalmic solution. Dated February 2000.
- (101) Allergan, Inc. Supporting Document for Pediatric Cases, 2009
- (102) Allergan, Inc. Supporting Document for Alertness and Cognition Events, 2009
- (103) Allergan, Inc. Supporting Document for Intraocular Pressure Increased Events, 2009
- (104) Allergan, Inc. Supporting Document for Conjunctivitis Events, 2009
- (105) Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Allergy/ Conjunctivitis Allergic, 2009
- (106) Allergan, Inc. Supporting Document for Uveitis and Related Disorders, 2009
- (107) Allergan, Inc. Supporting Document for Vision Blurred Events, 2009
- (108) Allergan, Inc. Supporting Document for Gait Disturbance Events, 2009
- (109) Allergan, Inc. Supporting Document for Fatigue and Malaise Events, 2009
- (110) Allergan, Inc. Supporting Document for Allergic Reaction Events, 2009
- (111) Allergan, Inc. Supporting Document for Overdose Events, 2009
- (112) Allergan, Inc. Supporting Document for Syncope Events, 2009
- (113) Data on File: Allergan, Inc. Final Report 190342-501. A 3-month, open-label, multi-center comparison of the efficacy, safety and acceptability of brimonidine 0.2% BID vs. pilocarpine 2.0% TID as adjunctive therapy to beta-blocker BID therapy in subjects with elevated intraocular pressure. May 1997
- (114) Cantor LB. The evolving pharmacotherapeutic profile of brimonidine, an α_2 -adrenergic agonist, after four years of continuous use. *Exp Opin Pharmacother* (2000) 1(4):815-834.
- (115) Allergan, Inc. Supporting Document for Depression, 2012
- (116) Allergan, Inc. Supporting Document for Vision blurred, 2012
- (117) Allergan, Inc. Supporting Document for Lacrimation increased, 2012
- (118) Allergan, Inc. Supporting Document for Dizziness, 2012

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALPHAGAN P SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,15%

(119) Allergan, Inc. Supporting Document for Headache, 2012

ALPHAGAN® P (brimonidine tartrate ophthalmic solution) 0.15% (CCDS 02 April 2001)

ALPHAGAN® P (brimonidine tartrate ophthalmic solution) 0.1% (CCDS 15 December 2004)

ALPHAGAN® (brimonidine tartrate ophthalmic solution) 0.2% (CCDS 15 December 2004)