



ALPHAGAN[®]

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Solução Oftálmica Estéril

tartarato de brimonidina (0,2%)

alphagan[®]

tartarato de brimonidina 0,2%

APRESENTAÇÕES

Solução Oftálmica Estérel

Frasco plástico conta-gotas contendo 5 ml ou 10 ml ml de solução oftálmica estérel de tartarato de brimonidina (2 mg/ml).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ml (25 gotas) contém: 2 mg de tartarato de brimonidina (0,080 mg/gota).

Veículo: cloreto de benzalcônio, álcool polivinílico, cloreto de sódio, citrato de sódio diidratado, ácido cítrico monidratado, ácido clorídrico/ hidróxido de sódio e água purificada q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ALPHAGAN[®] é indicado no tratamento de pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A pressão intra-ocular (PIO) elevada é o principal fator de risco para a perda do campo visual no glaucoma. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de ocorrência de danos ao nervo óptico e de perda de campo visual. ALPHAGAN[®] diminui a pressão intraocular com efeitos mínimos sobre os parâmetros pulmonares e cardiovasculares. Em um estudo de dose-resposta de um mês em pacientes glaucomatosos ou com hipertensão ocular ALPHAGAN[®] foi avaliado nas concentrações 0.08%, 0.25 e 0.5% e veículo para a redução da PIO. A média de redução da PIO a partir do valor basal a 12 horas pós-instilação no grupo de 0.2% foi de 4.0 a 5.8 mmHG (15.5% a 22.4%)¹.

Os efeitos cardiovasculares e pulmonares de tartarato de brimonidina 0,2% foram comparados ao timolol 0,5%, betaxolol 0,25% e ao veículo de tartarato de brimonidina 0,2% em um estudo cross-over duplo-mascarado em 24 voluntários homens saudáveis.²

Nesse estudo de uma dose, não foram observados efeitos sobre a função pulmonar com tartarato de brimonidina 0,2%, suspensão de betaxolol 0,25%, timolol 0,5% ou veículo. A brimonidina, o betaxolol e o veículo não apresentaram efeitos sobre taquicardia por exercício, enquanto o timolol foi associado a uma supressão estatisticamente significativa de frequência cardíaca de recuperação e exercício. Os efeitos cardiovasculares de brimonidina sobre exercício foram limitados a uma ligeira redução da pressão arterial sistólica durante o período de recuperação.²

Quando aferida 12 horas após a dosagem em estudos controlados nucleares, a frequência cardíaca média permaneceu relativamente inalterada no valor basal com o tratamento de brimonidina. Foram observadas pequenas reduções clinicamente significativas na frequência cardíaca média em alguns dos exames diurnos.^{3,4,5} Da mesma forma, foram observadas reduções desprezíveis nas pressões arteriais sistólica e diastólica médias quando aferidas 12 horas após a dosagem. Essas alterações não foram associadas a sintomas clínicos.^{3,4,5}

¹Data on file, Allergan, Inc. Derick RJ, Robin AL, et al. Brimonidine tartrate, a one-month dose response study. 1997 Ophthalmology Jan; 104(1):131-136 (Final Clinical Report A342-110-7831).

²Nordlund JR, Pasquale LR, Robin AL, et al. The cardiovascular, pulmonary, and ocular hypotensive effects of 0.2% brimonidine. 1995 Arch Ophthalmol Jan;113(1):77-83. (Final Clinical Report A342-115-8042).

³Schuman, 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)

⁴Data on file, 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.

⁵Data on file, 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ALPHAGAN[®] é um potente agonista adrenérgico seletivo alfa-2. O nome químico do tartarato de brimonidina é L-tartarato de 5-bromo-6-(2-imidazolidinildeneamino) quinoxalina. O peso molecular do sal tartarato é 442,24, sendo solúvel em água (34mg/ml). A fórmula molecular é C₁₁H₁₀BrN₅.C₄H₆O₆.

Farmacodinâmica



Mecanismo de ação: A brimonidina é um agonista alfa-adrenérgico. O pico do efeito hipotensivo ocular é observado duas horas após seu uso. Estudos fluorofotométricos em animais e humanos indicam que a brimonidina tem duplo mecanismo de ação, agindo através da redução da produção do humor aquoso e do aumento da drenagem pela via do fluxo uveoscleral.

Farmacocinética

A concentração plasmática máxima é atingida num período de 1 a 4 horas após a administração ocular e declina com uma meia-vida sistêmica de aproximadamente 3 horas. Em humanos, o metabolismo sistêmico da brimonidina é amplo, ocorrendo fundamentalmente no fígado. A excreção urinária é a principal via de eliminação deste fármaco e seus metabólitos. Aproximadamente 87% de uma dose oral radioativa foi eliminada no espaço de 120 horas após sua administração, sendo encontrada na urina 74% desta dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ALPHAGAN[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da sua fórmula. É contraindicado também para pacientes em tratamento com medicamentos que contenham substâncias inibidoras da monoaminoxidase (IMAO), como por exemplo certos antidepressivos (iproniazida, asocarboxazida, nialamida, fenelzina, tranilcipromina e seleginina).

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora ALPHAGAN[®] tenha apresentado efeito mínimo sobre a pressão sanguínea e frequência cardíaca em estudos clínicos, deve ser usado com cautela em pessoas com doenças cardiovasculares graves. ALPHAGAN[®] também deve ser usado com cautela em pessoas com depressão, insuficiência cerebral ou coronária, fenômeno de Raynaud's, hipotensão ortostática ou tromboangeíte obliterante, entre outras. Reações de hipersensibilidade ocular tardia foram relatadas com ALPHAGAN[®], com alguns relatos associados a um aumento na pressão intra ocular.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: B

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Considerando que não foram realizados estudos controlados em mulheres durante a gestação, ALPHAGAN[®] deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

Não está esclarecido se ALPHAGAN[®] é excretado no leite humano, porém estudos realizados em animais demonstram que o tartarato de brimonidina é excretado no leite. A decisão de descontinuar a amamentação ou de descontinuar a administração do medicamento deverá considerar a importância do medicamento para a mãe.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes pediátricos

Este medicamento é contraindicado para pacientes pediátricos com idade inferior a 2 anos. A segurança e eficácia de ALPHAGAN[®] não foram estabelecidas em crianças menores de 2 anos. Durante vigilância pós-comercialização, apneia, bradicardia, coma, hipotensão, hipotermia, hipotonia, letargia, palidez, depressão respiratória, e sonolência foram reportados em neonatos e crianças que receberam brimonidina devido à glaucoma congênito ou por ingestão acidental. Crianças com 2 anos de idade ou mais, especialmente aquelas com peso menor ou igual a 20 kg, devem ser tratadas com cautela e monitoradas de perto devido à alta incidência e severidade de sonolência.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre pacientes idosos e de outras faixas etárias. A $C_{máx}$ e meia-vida da brimonidina em adultos foi similar em pacientes idosos (65 anos ou mais) e de outras faixas etárias, indicando que a absorção sistêmica e eliminação não foi significativamente afetada pela idade.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

ALPHAGAN[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Deve-se ter cautela no tratamento destes pacientes.

Pacientes que utilizam lentes de contato

ALPHAGAN[®] não deve ser aplicado durante o uso de lentes de contato gelatinosas ou hidrofílicas, pois o cloreto de benzalcônio presente na fórmula pode ser absorvido pelas lentes. Por este motivo, os pacientes devem ser instruídos a retirar as lentes antes da aplicação do colírio e aguardar pelo menos 15 minutos para recolocá-las após a administração de ALPHAGAN[®].

Pacientes que fazem uso de mais de um medicamento oftálmico

Se mais de um medicamento tópico oftálmico for utilizado, deve-se instilar os medicamentos com pelo menos um intervalo de 5 minutos entre uma instilação e outra.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas



Assim como outros medicamentos, ALPHAGAN[®] pode causar fadiga e/ou sonolência, visão borrada ou distúrbios visuais e pode ter potencial para uma diminuição na capacidade de alerta. O paciente deve esperar o desaparecimento destes sintomas antes de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora estudos específicos sobre interações medicamentosas ainda não tenham sido conduzidos com ALPHAGAN[®], a possibilidade de um efeito aditivo ou potencializador com fármacos depressores do Sistema Nervoso Central (álcool, barbitúricos, opiáceos, sedativos ou anestésicos) deve ser considerada.

Os alfa-agonistas, como classe, podem reduzir a frequência cardíaca e a pressão arterial. Recomenda-se cautela no seu emprego concomitante com betabloqueadores (oftálmicos e sistêmicos), anti-hipertensivos e/ou glicosídeos cardíacos.

Os antidepressivos tricíclicos podem moderar o efeito hipotensivo da clonidina sistêmica. Não está esclarecido se o uso simultâneo deste tipo de fármaco com ALPHAGAN[®], pode apresentar alguma interferência sobre o efeito redutor da pressão intraocular.

Não há dados disponíveis sobre a ação de ALPHAGAN[®], sobre o nível de catecolaminas circulantes. Entretanto, recomenda-se cautela na sua utilização em pacientes que estejam recebendo antidepressivos tricíclicos que possam afetar o metabolismo e a absorção das aminas circulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ALPHAGAN[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 90 dias.

ALPHAGAN[®] é uma solução estéril límpida, amarelo esverdeada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose usual é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), três vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 8 horas entre as doses.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação de ALPHAGAN®.

Reação muito comum (> 1/10): dor de cabeça, boca seca, fadiga, hiperemia ocular, ardor nos olhos, pontada nos olhos, visão borrada, sensação de corpo estranho nos olhos, foliculose na conjuntiva, reações alérgicas oculares, prurido nos olhos.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): tontura, alterações do paladar, sintomas no trato respiratório superior, sintomas gastrointestinais, astenia, erosão da córnea, fotofobia, eritema da pálpebra, dor nos olhos, secura dos olhos, lacrimejamento, edema na pálpebra, edema conjuntival, blefarite, irritação nos olhos, clareamento da conjuntiva, visão anormal, papilas conjuntivais, secreção ocular.

Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): palpitações, secura no nariz, depressão, reações alérgicas.

Outras reações adversas relatadas após a comercialização de ALPHAGAN® foram: irite, iridociclite (uveíte anterior), miose, conjuntivite, prurido nas pálpebras, hipersensibilidade, reações na pele (incluindo eritema, edema facial, prurido, rash e vasodilatação), palpitações/arritmias (incluindo bradicardia ou taquicardia), depressão, hipotensão, síncope.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em casos de overdose oftálmica, os eventos relatados foram geralmente aqueles já listados como reações adversas. Existem poucas informações relacionadas à ingestão acidental de brimonidina em adultos. O único evento adverso relatado até o momento foi hipotensão. O tratamento para overdose oral inclui tratamento de suporte e sintomático, mantendo-se ventilação.

Sintomas de overdose de brimonidina, como apnéia, bradicardia, coma, hipotermia, hipotensão, hipotonia, letargia, palidez, depressão respiratória e sonolência têm sido relatados em recém-nascidos, lactentes e crianças que recebem ALPHAGAN® como parte do tratamento médico para glaucoma congênito ou por ingestão acidental.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



Registro ANVISA/MS - 1.0147.0142

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Registrado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Av. Dr. Cardoso de Melo, 1855

Bloco 1 - 13º andar - Vila Olímpia

São Paulo - CEP 04548-005

CNPJ: 43.426.626/0001-77

Fabricado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Guarulhos, São Paulo

Indústria Brasileira

® Marca Registrada de Allergan, Inc.

Serviço de Atendimento ao Consumidor:

0800-14-4077 - Discagem Direta Gratuita



Papel Reciclável

© 2015 Allergan, Inc.

CCDS V 2.0 - Mar 2012



ALPHAGAN[®] P

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Solução Oftálmica Estéril

tartarato de brimonidina (0,15%)



alphagan[®] P

tartarato de brimonidina 0,15%

APRESENTAÇÕES

Solução Oftálmica Estétil

Frasco plástico conta-gotas contendo 5 ml de solução oftálmica estétil de tartarato de brimonidina (1,5 mg/ml).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ml (19 gotas) contém: 1,5 mg de tartarato de brimonidina (0,079 mg/gota).

Conservante: Purite[®] 0,05 mg (complexo estabilizado de oxiclóro)

Veículo: carmelose sódica, borato de sódio decaidratado, ácido bórico, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio diidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, ácido clorídrico/hidróxido de sódio e água purificada q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ALPHAGAN[®] P é indicado no tratamento de pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A pressão intraocular (PIO) elevada é o principal fator de risco para a perda do campo visual no glaucoma. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de ocorrência de danos ao nervo óptico e de perda de campo visual. ALPHAGAN[®] P diminui a pressão intraocular com efeitos mínimos sobre os parâmetros pulmonares e cardiovasculares. Em um estudo de dose-resposta de um mês em pacientes glaucomatosos ou com hipertensão ocular ALPHAGAN[®] P foi avaliado nas



concentrações 0.08%, 0.25 e 0.5% e veículo para a redução da PIO. A média de redução da PIO a partir do valor basal a 12 horas pós-instilação no grupo de 0.2% foi de 4.0 a 5.8 mmHG (15.5% a 22.4%)¹.

Os efeitos cardiovasculares e pulmonares de tartarato de brimonidina 0,2% foram comparados ao timolol 0,5%, betaxolol 0,25% e ao veículo de tartarato de brimonidina 0,2% em um estudo cross-over duplo-mascarado em 24 voluntários homens saudáveis.²

Nesse estudo de uma dose, não foram observados efeitos sobre a função pulmonar com tartarato de brimonidina 0,2%, suspensão de betaxolol 0,25%, timolol 0,5% ou veículo. A brimonidina, o betaxolol e o veículo não apresentaram efeitos sobre taquicardia por exercício, enquanto o timolol foi associado a uma supressão estatisticamente significativa de frequência cardíaca de recuperação e exercício. Os efeitos cardiovasculares de brimonidina sobre exercício foram limitados a uma ligeira redução da pressão arterial sistólica durante o período de recuperação.²

Quando aferida 12 horas após a dosagem em estudos controlados nucleares, a frequência cardíaca média permaneceu relativamente inalterada no valor basal com o tratamento de brimonidina. Foram observadas pequenas reduções clinicamente significativas na frequência cardíaca média em alguns dos exames diurnos.^{3,4,5} Da mesma forma, foram observadas reduções desprezíveis nas pressões arteriais sistólica e diastólica médias quando aferidas 12 horas após a dosagem. Essas alterações não foram associadas a sintomas clínicos.^{3,4,5}

Dois estudos clínicos, de 3 meses (com extensão de 1 ano), duplo-cegos (N=1,147), foram conduzidos para avaliar a segurança, eficácia e aceitabilidade de ALPHAGAN[®] P 0,15% comparado com ALPHAGAN[®] 0,2% administrados 3 vezes ao dia em pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular. A análise de 3 meses indicou que ALPHAGAN[®] P efetivamente diminuiu a PIO em pacientes com glaucoma ou com hipertensão ocular (3.1mmHG a 4.7mmHG). Adicionalmente, dados dos estudos completos, 12 meses, indicaram que ALPHAGAN[®] P continuou a ser comparável ao ALPHAGAN[®] e efetivamente baixou a PIO. ALPHAGAN[®] P foi bem tolerado, foi escolhido como mais confortável pela maioria dos pacientes e demonstrou um perfil de segurança superior quando comparado com ALPHAGAN[®].⁶

¹Data on file, Allergan, Inc. Derick RJ, Robin AL, et al. Brimonidine tartrate, a one-month dose response study. 1997 Ophthalmology Jan; 104(1):131-136 (Final Clinical Report A342- 110-7831).

²Nordlund JR, Pasquale LR, Robin AL, et al. The cardiovascular, pulmonary, and ocular hypotensive effects of 0.2% brimonidine. 1995 Arch Ophthalmol Jan;113(1):77-83. (Final Clinical Report A342-115-8042).

³Schuman, 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)



⁴Data on file, 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.

⁵Data on file, 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.

⁶Data on file, 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Princípio ativo

ALPHAGAN® P é um potente agonista adrenérgico seletivo alfa-2. O nome químico do tartarato de brimonidina é L-tartarato de 5-bromo-6-(2-imidazolidinilideneamino) quinoxalina. É um pó de coloração amarelo-pálido. Em solução, apresenta tonalidade amarelo esverdeada. O peso molecular é 442,24, sendo solúvel tanto em água (1,5mg/ml) quanto no veículo (3,0 mg/ml). A fórmula molecular é $C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$,

Conservante

Purite® é um conservante inovador, não sensibilizante, constituído por derivados do oxiclono, que em contato com luz, se transforma em água e cloreto de sódio, componentes da lágrima natural.

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação: A brimonidina é um agonista alfa-adrenérgico. O pico do efeito hipotensivo ocular é observado duas horas após seu uso. Estudos fluorofotométricos em animais e humanos indicam que a brimonidina tem duplo mecanismo de ação, agindo através da redução da produção do humor aquoso e do aumento da drenagem pela via do fluxo uveoscleral.

Farmacocinética

A concentração plasmática máxima é atingida num período de 0,5 a 2,5 horas após a administração ocular e declina com uma meia-vida sistêmica de aproximadamente 2 horas. Em humanos, o metabolismo sistêmico da brimonidina é amplo, ocorrendo fundamentalmente a nível hepático. A excreção urinária é a principal via de eliminação deste fármaco e seus metabólitos. Aproximadamente 87% de uma dose oral radioativa foi eliminada no espaço de 120 horas após sua administração, sendo que 74% desta dose foi encontrada na urina.



Estudos clínicos

A pressão intraocular elevada é o principal fator de risco para a perda do campo visual em quadros de glaucoma. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de ocorrência de danos ao nervo óptico e de perda de campo visual. ALPHAGAN® P diminui a pressão intraocular com efeitos mínimos sobre os parâmetros pulmonares e cardiovasculares. Foram realizados dois estudos clínicos para avaliar a segurança, eficácia e aceitação de ALPHAGAN® P solução oftálmica, em comparação com ALPHAGAN® 0,2% administrado três vezes ao dia em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular. Os resultados mostraram que ALPHAGAN® P é comparável ao ALPHAGAN® 0,2% em relação ao efeito redutor sobre a pressão intraocular, e, realmente reduz a PIO em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular em aproximadamente 2 - 5 mmHg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ALPHAGAN® P é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade anteriormente demonstrada a qualquer um dos componentes da formulação. É contraindicado também para pacientes que estejam tomando medicamentos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) como por exemplo certos antidepressivos (iproniazida, asocarboxazida, nialamida, fenelzina, tranilcipromina e seleginina).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora ALPHAGAN® (tartarato de brimonidina 0,2%) tenha apresentado efeito mínimo sobre a pressão sanguínea e frequência cardíaca em estudos clínicos, ALPHAGAN® P (tartarato de brimonidina 0,15%) deve ser usado com cautela em pessoas com doenças cardiovasculares graves. ALPHAGAN® P também deve ser usado com cautela em pessoas com depressão, insuficiência cerebral ou coronária, fenômeno de Raynaud's, hipotensão ortostática ou tromboangeíte obliterante, entre outras.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: B

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Considerando que não foram realizados estudos controlados em mulheres durante a gestação, ALPHAGAN® P deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

Não está esclarecido se ALPHAGAN® P é excretado no leite humano, porém estudos realizados em



animais demonstram que o tartarato de brimonidina é excretado no leite. A decisão de descontinuar a amamentação ou de descontinuar a administração do medicamento deverá considerar a importância do medicamento para a mãe.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas. Durante vigilância pós-comercialização, apneia, bradicardia, coma, hipotensão, hipotermia, hipotonia, letargia, palidez, depressão respiratória e sonolência foram reportados em neonatos e crianças que receberam brimonidina 0,2% devido à glaucoma congênito ou por ingestão acidental.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre pacientes idosos e de outras faixas etárias. A $C_{máx}$ e meia-vida da brimonidina em adultos foi similar em pacientes idosos (65 anos ou mais) e de outras faixas etárias, indicando que a absorção sistêmica e eliminação não foi significativamente afetada pela idade.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

ALPHAGAN[®] P não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Deve-se ter cautela no tratamento destes pacientes.

Carcinogênese, mutagênese, alterações da fertilidade

Não foi demonstrado qualquer efeito carcinogênico em estudos realizados com camundongos e ratos, durante 21 meses e 24 meses respectivamente, empregando-se doses orais de 2,5 mg/kg/dia (como base livre) em camundongos e 1,0 mg/kg/dia em ratos respectivamente, [168 e 230 vezes ou 106 e 145 vezes respectivamente, a concentração plasmática da droga estimada em humanos tratados com uma gota de ALPHAGAN[®] P em ambos os olhos 3 vezes ao dia].

ALPHAGAN[®] P não apresentou efeitos mutagênicos ou citogênicos em uma série de estudos *in vivo* e *in vitro*, incluindo-se Teste de Ames, ensaio mediador-hospedeiro, ensaio de aberração cromossômica em células ovarianas de hamster chineses, estudos citogenéticos em camundongos e ensaio letal-dominante.

Não foi demonstrado qualquer efeito adverso em estudos de reprodução e fertilidade realizados com ratos machos e fêmeas empregando-se doses orais de aproximadamente 477 vezes a dose máxima recomendada em humanos tratados com ALPHAGAN[®] P.

Pacientes que fazem uso de mais de um medicamento oftálmico



Se mais de um medicamento tópico oftálmico for utilizado, deve-se instilar os medicamentos com pelo menos um intervalo de 5 minutos entre uma instilação e outra.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Recomenda-se cautela na operação de máquinas e ao dirigir veículos pois o medicamento pode causar cansaço e/ou sonolência em algumas pessoas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora estudos específicos sobre interações medicamentosas ainda não tenham sido conduzidos com ALPHAGAN[®] P, a possibilidade de um efeito aditivo ou potencializador com fármacos depressores do Sistema Nervoso Central (álcool, barbitúricos, opiáceos, sedativos ou anestésicos) deve ser considerada.

Os alfa-agonistas, como classe, podem reduzir a frequência cardíaca e a pressão arterial. Recomenda-se cautela no seu emprego concomitante com betabloqueadores (oftálmicos e sistêmicos), anti-hipertensivos e/ou glicosídeos cardíacos.

Os antidepressivos tricíclicos podem moderar o efeito hipotensivo da clonidina sistêmica. Não está esclarecido se o uso simultâneo deste tipo de fármaco com ALPHAGAN[®] P, pode apresentar alguma interferência sobre o efeito redutor da pressão intraocular.

Não há dados disponíveis sobre a ação de ALPHAGAN[®] P, sobre o nível de catecolaminas circulantes. Entretanto, recomenda-se cautela na sua utilização em pacientes que estejam recebendo antidepressivos tricíclicos que possam afetar o metabolismo e a absorção das aminas circulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ALPHAGAN[®] P deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 60 dias.

ALPHAGAN[®] P é uma solução estéril límpida, amarelo esverdeada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR



A dose usual é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), duas ou três vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 8 ou 12 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$): hiperemia conjuntival.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): dor de cabeça, rinite, secura da boca, astenia, sensação de ardor nos olhos, sensação de pontada nos olhos, sensação de corpo estranho nos olhos, folículos conjuntivais, prurido nos olhos, conjuntivite alérgica, fotofobia, eritema nas pálpebras, dor nos olhos, olhos secos, edema das pálpebras, edema conjuntival, blefarite, irritação nos olhos, secreção nos olhos, distúrbios visuais, epífora, piora na acuidade visual, conjuntivite folicular, ceratite puntacta superficial.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em casos de overdose oftálmica, os eventos relatados foram geralmente aqueles já listados como reações adversas. Existem poucas informações relacionadas à ingestão acidental de brimonidina em adultos. O único evento adverso relatado até o momento foi hipotensão. O tratamento para overdose oral inclui terapia sintomática e de suporte, mantendo-se ventilação.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0142

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Registrado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Av. Dr. Cardoso de Melo, 1855

Bloco 1 - 13º andar - Vila Olímpia

São Paulo - CEP 04548-005

CNPJ: 43.426.626/0001-77

Fabricado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Guarulhos, São Paulo

Indústria Brasileira

® Marca Registrada de Allergan, Inc.

Serviço de Atendimento ao Consumidor:

0800-14-4077 - Discagem Direta Gratuita



Papel Reciclável

© 2015 Allergan, Inc

CCDS V 2.0 – Mar 2012



ALPHAGAN[®] Z

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Solução Oftálmica Estéril

tartarato de brimonidina (0,1%)



Alphagan[®] Z **tartarato de** **brimonidina 0,1%**

APRESENTAÇÕES

Solução Oftálmica Estétil

Frasco plástico conta-gotas contendo 3 ml ou 5 ml de solução oftálmica estétil de tartarato de brimonidina (10 mg/ml).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE.

COMPOSIÇÃO

Cada ml (18 gotas) contém: 1,0 mg de tartarato de brimonidina (0,056 mg/gota).

Conservante: Purite[®] 0,05 mg (complexo estabilizado de oxiclono).

Veículo: carmelose sódica, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio diidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, ácido bórico, borato de sódio decaidratado, ácido clorídrico/hidróxido de sódio e água purificada q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ALPHAGAN[®] Z é indicado no tratamento de pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A pressão intraocular elevada é o principal fator de risco para a perda do campo visual em quadros de glaucoma. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de ocorrência de danos ao nervo óptico e de perda de campo visual. ALPHAGAN[®] Z diminui a pressão intraocular com efeitos mínimos sobre os parâmetros pulmonares e cardiovasculares. O resultado do estudo clínico para avaliar a segurança, eficácia e aceitação de ALPHAGAN[®] Z solução oftálmica, em comparação com



ALPHAGAN[®] administrado três vezes ao dia em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, mostraram que ALPHAGAN[®] Z solução oftálmica é equivalente ao ALPHAGAN[®] solução em relação ao efeito redutor sobre a pressão intraocular, e, realmente reduz a PIO em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular em aproximadamente 2-5 mmHg.¹

¹Phase 3 Clinical Study Report. Study number 190342-021. A multicenter, double-masked, randomized, parallel, three month study (plus 9-month, masked extension) of the safety and efficacy of 0,1% Brimonidine Purite[™] Ophthalmic solution, dosed three-times daily compared with 0,2% Brimonidine Tartrate Ophthalmic solution, dosed three-times daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. Dated May 24, 2004. Data on file Allergan Inc.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Princípio ativo

ALPHAGAN[®] Z é um potente agonista adrenérgico seletivo alfa-2. O nome químico do tartarato de brimonidina é L-tartarato de 5-bromo-6-(2-imidazolidinilideneamino) quinoxalina. É um pó de coloração amarelo pálido. Em solução, apresenta tonalidade amarelo-esverdeada. O peso molecular é 442,24, sendo solúvel tanto em água quanto no veículo (3,0 mg/ml). A fórmula molecular é C₁₁H₁₀BrN₅. C₄H₆O₆.

Conservante

Purite[®] é um conservante inovador, não sensibilizante, constituído por derivados do oxiclóro, que em contato com a luz se transforma em água e cloreto de sódio, componentes da lágrima natural.

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação: A brimonidina é um agonista alfa-adrenérgico. O pico do efeito hipotensivo ocular é observado duas horas após seu uso. Estudos fluorofotométricos em animais e humanos indicam que a brimonidina tem duplo mecanismo de ação, agindo através da redução da produção do humor aquoso e do aumento da drenagem pela via do fluxo uveoscleral.

Farmacocinética

A concentração plasmática máxima é atingida num período de 0,5 a 2,5 horas após a administração ocular e declina com uma meia-vida sistêmica de aproximadamente 2 horas. Em humanos, o metabolismo sistêmico da brimonidina é amplo, ocorrendo fundamentalmente a nível hepático. A excreção urinária é a principal via de eliminação deste fármaco e seus metabólitos. Aproximadamente 87% de uma dose oral radioativa foi eliminada no espaço de 120 horas após sua administração, sendo que 74% desta dose foi encontrada na urina.



4. CONTRAINDICAÇÕES

ALPHAGAN[®] Z é contraindicado para pacientes com alergia ao tartarato de brimonidina ou a qualquer um dos componentes da fórmula. É contraindicado também para pacientes que estejam tomando medicamentos contendo substâncias inibidoras da monoaminoxidase (MAO), como por exemplo certos antidepressivos (iproniazida, isocarboxazida, nialamida, fenelzina, tranilcipromina e seleginina).

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora ALPHAGAN[®] (tartarato de brimonidina 0,2%) tenha apresentado efeito mínimo sobre a pressão sanguínea e frequência cardíaca em estudos clínicos, Alphagan[®] Z (tartarato de brimonidina 0,1%) deve ser usado com cautela em pessoas com doenças cardiovasculares graves. ALPHAGAN[®] Z também deve ser usado com cautela em pessoas com depressão, insuficiência cerebral ou coronária, fenômeno de Raynaud's, hipotensão ortostática ou tromboangeíte obliterante, entre outras.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: B

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Considerando que não foram realizados estudos controlados em mulheres durante a gestação, ALPHAGAN[®] Z deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

Não está esclarecido se ALPHAGAN[®] Z é excretado no leite humano, porém estudos realizados em animais demonstram que o tartarato de brimonidina é excretado no leite. A decisão de descontinuar a amamentação ou de descontinuar a administração do medicamento deverá considerar a importância do medicamento para a mãe.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes pediátricos

Este medicamento é contraindicado para pacientes pediátricos com idade inferior a 2 anos. A segurança e eficácia de ALPHAGAN[®] Z não foram estabelecidas em crianças menores de 2 anos. Durante vigilância pós-comercialização, apneia, bradicardia, coma, hipotensão, hipotermia, hipotonia, letargia, palidez, depressão respiratória, e sonolência foram reportados em neonatos e crianças que receberam brimonidina devido à glaucoma congênito ou por ingestão acidental. Crianças com 2 anos de idade ou



mais, especialmente aquelas com peso menor ou igual a 20 kg, devem ser tratadas com cautela e monitoradas de perto devido à alta incidência e severidade de sonolência.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre pacientes idosos e de outras faixas etárias. A $C_{máx}$ e meia-vida da brimonidina em adultos foi similar em pacientes idosos (65 anos ou mais) e de outras faixas etárias, indicando que a absorção sistêmica e eliminação não foi significativamente afetada pela idade.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

O produto não foi estudado em pacientes com quadros de insuficiência renal ou hepática. Deve-se ter cautela no tratamento destes pacientes.

Carcinogênese, mutagênese, alterações de fertilidade

Não foi demonstrado qualquer efeito carcinogênico em estudos realizados com camundongos e ratos, durante 21 meses e 24 meses respectivamente, empregando-se doses orais de 2,5 mg/kg/dia (como base livre) em camundongos e 1,0 mg/kg/dia em ratos respectivamente, [168 e 230 vezes ou 106 e 145 vezes respectivamente, a concentração plasmática da droga estimada em humanos tratados com uma gota de ALPHAGAN[®] Z em ambos os olhos 3 vezes ao dia].

ALPHAGAN[®] Z não apresentou efeitos mutagênicos ou citogênicos em uma série de estudos *in vivo* e *in vitro*, incluindo-se Teste de Ames, ensaio mediador-hospedeiro, ensaio de aberração cromossômica em células ovarianas de hamster chineses, estudos citogenéticos em camundongos e ensaio letal-dominante.

Não foi demonstrado qualquer efeito adverso em estudos de reprodução e fertilidade realizados com ratos machos e fêmeas empregando-se doses orais de aproximadamente 477 vezes a dose máxima recomendada em humanos tratados com Alphagan Z.

Pacientes que fazem uso de mais de um medicamento oftálmico

Se você for utilizar ALPHAGAN[®] Z com outros colírios, aguarde um intervalo de 5 minutos entre a aplicação de cada medicamento.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Durante o tratamento, recomenda-se cautela ao dirigir e/ou operar máquinas pois o medicamento pode causar cansaço e/ou sonolência em algumas pessoas.



6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora estudos específicos sobre interações medicamentosas ainda não tenham sido conduzidos com ALPHAGAN[®] Z, a possibilidade de um efeito aditivo ou potencializador com fármacos depressores do Sistema Nervoso Central (álcool, barbitúricos, opiáceos, sedativos ou anestésicos) deve ser considerada.

Os alfa-agonistas, como classe, podem reduzir a frequência cardíaca e a pressão arterial. Recomenda-se cautela no seu emprego concomitante com betabloqueadores (oftálmicos e sistêmicos), anti-hipertensivos e/ou glicosídeos cardíacos.

Os antidepressivos tricíclicos podem moderar o efeito hipotensivo da clonidina sistêmica. Não está esclarecido se o uso simultâneo deste tipo de fármaco com ALPHAGAN[®] Z, pode apresentar alguma interferência sobre o efeito redutor da pressão intraocular.

Não há dados disponíveis sobre a ação de ALPHAGAN[®] Z, sobre o nível de catecolaminas circulantes. Entretanto, recomenda-se cautela na sua utilização em pacientes que estejam recebendo antidepressivos tricíclicos que possam afetar o metabolismo e a absorção das aminas circulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ALPHAGAN[®] Z deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 18 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 85 dias.

ALPHAGAN[®] Z é uma solução estéril límpida, amarelo esverdeada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose usual é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), duas vezes ao dia, com intervalos de 12 horas, ou 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), três vezes ao dia com intervalos de 8 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10): hiperemia conjuntival e conjuntivite alérgica.



Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): sonolência, secura da boca, astenia, sensação de ardor nos olhos, sensação de corpo estranho nos olhos, folículos conjuntivais, prurido nos olhos, eritema nas pálpebras, dor nos olhos, olhos secos, conjuntivite folicular, ceratite puntacta superficial e conjuntivite.

As seguintes reações adversas foram identificadas após a comercialização e podem potencialmente ocorrer: Lacrimejamento aumentado, visão borrada, tontura, cefaleia.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em casos de overdose oftálmica, os eventos relatados foram geralmente aqueles já listados como reações adversas. Existem poucas informações relacionadas à ingestão acidental de brimonidina em adultos. O único evento adverso relatado até o momento foi hipotensão. O tratamento para overdose oral inclui terapia sintomática e de suporte, mantendo-se ventilação.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0142

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Registrado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Av. Dr. Cardoso de Melo, 1855

Bloco 1 - 13º andar - Vila Olímpia

São Paulo - CEP 04548-005

CNPJ: 43.426.626/0001-77

Fabricado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Guarulhos, São Paulo

Indústria Brasileira

® Marca Registrada de Allergan, Inc.

Serviço de Atendimento ao Consumidor:

0800-14-4077 - Discagem Direta Gratuita



Papel Reciclável

© 2015 Allergan, Inc

CCDS V 2.0 – Mar 2012 V.RA 01-15

**ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA**

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|------------------|---------|-------------------|--|--------------------------------|--|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula ²¹ | Versões (VP/VPS) ²² | Apresentações relacionadas ²³ |
| 28/03/2013 | 0238690139 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | n/a | n/a | n/a | n/a | Alterações das informações de segurança efetuadas de acordo com a versão do Core Data Sheet Versão 2.0. | VP1 e VPS1 | 2,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML 2,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10ML 1,5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML 1,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML |
| NA | NA | Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | n/a | n/a | n/a | n/a | Inclusão das informações relativas à apresentação de 3 ml na bula para Paciente e bula para Profissional de Saúde. | VP2 e VPS2 | 1,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3ML 1,0 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML |