



# **GANFORT<sup>®</sup>**

**ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

**Solução Oftálmica Estéril**

**bimatoprost 0,03%**

**maleato de timolol 0,5%**

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**



## **APRESENTAÇÃO**

Solução Oftálmica Estéril

Frasco plástico conta-gotas contendo 3,0 ml ou 5 ml de solução oftálmica estéril de bimatoprost (0,3 mg/ml) e maleato de timolol (6,8 mg/ml).

## **VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR**

### **USO ADULTO**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada ml (36 gotas) contém: 0,3 mg de bimatoprost (0,008 mg/gota) e 6,8 mg de maleato de timolol\* (0,188 mg/gota).

\*equivalente a 5 mg de timolol.

Veículo: cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, ácido cítrico monoidratado, hidróxido de sódio/ ácido clorídrico e água purificada q.s.p.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

GANFORT® é indicado para reduzir a pressão intraocular (PIO) em pacientes com glaucoma de ângulo aberto crônico ou hipertensão ocular, que não responderam suficientemente ao tratamento tópico com beta bloqueadores ou análogos da prostaglandina.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

O programa de eficácia clínica de GANFORT® inclui os resultados de 4 estudos envolvendo 1964 pacientes avaliáveis, dos quais 866 foram alocados em grupos tratados com a combinação. [Estudo 192024-018T, Estudo 19204-021T, Estudo 192024-504T e Estudo 192024-026T]. Os diagnósticos pesquisados incluíram todas as formas de glaucoma de ângulo aberto crônico e hipertensão intraocular. O parâmetro de eficácia dos estudos foi a medida da pressão intraocular.

A revisão dos valores médios da PIO mostra que a PIO média se manteve consistentemente abaixo de 18 mmHg durante o período de 12 meses dos estudos (variando de 15,6 a 17,7 mmHg) com valores de



PIO numericamente mais baixos do que os observados com a bimatoprost e valores significativamente mais baixos em 6 tempos de avaliação. Verificou-se que na revisão dos valores médios da PIO durante o período de 12 meses de estudo a variação da PIO dentro de cada consulta não excedeu 1,2 mmHg. A análise da alteração média em relação à avaliação basal mostrou que diminuições de até 9,6 mmHg são observadas no grupo tratado com a combinação em comparação com o maior efeito da bimatoprost de 8,8 mmHg. A combinação é consistentemente superior ao timolol, uma vez que os valores médios da PIO foram significativamente mais baixos com a combinação do que com o timolol em todos os tempos de avaliação ( $p<0,001$ ). Foi demonstrada também superioridade numérica consistente em relação à bimatoprost em vários tempos de avaliação. O efeito redutor da PIO observado nos pacientes cujas PIOS foram inadequadamente controladas pelas prostaglandinas ou prostamidas foi significativo. As análises de respondedores baseadas na PIO alvo ou porcentagem de redução em relação ao valor basal também fornecem resultados consistentes. A análise dos dados agrupados de 12 meses mostrou que 23,3% dos pacientes randomizados para receberem a combinação atingiram PIOS <18 mmHg em todos os 16 tempos de avaliação. Além disso, nos estudos individuais de 12 meses, a combinação reduziu a PIO em pelo menos 20% em todos os 16 tempos de avaliação em 36,0% a 41,9% dos pacientes. Finalmente, foi demonstrado nos estudos clínicos que a administração de GANFORT® uma vez ao dia, proporcionou resultados de eficácia que não foram inferiores àqueles observados com o uso adjuvante da bimatoprost (uma vez ao dia) e timolol (duas vezes ao dia) em produtos separados. São evidentes as vantagens da administração única diária da combinação, em relação ao esquema complicado do tratamento adjuvante de produtos separados, com relação à conveniência, e consequentemente melhor adesão ao tratamento.

1. *Study 192024-018T*. A multicenter, double-masked, randomized, 3-arm parallel study, for 3 months (with a 9-month, masked extension) of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% Combination ophthalmic solution once daily compared with timolol 0,5% monotherapy twice daily and bimatoprost 0,03% monotherapy once daily in patients with glaucoma or ocular hypertension (12 month report). Data on file Allergan.

2. *Study 192024-021T*. A multicenter, double-masked, randomized, 3-arm parallel study, for 3 months (with a 9-month, masked extension) of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% Combination ophthalmic solution once daily compared with timolol 0,5% monotherapy twice daily and bimatoprost 0,03% monotherapy once daily in patients with glaucoma or ocular hypertension (12 month report). Data on file Allergan.



3. *Study 192024-504T.* A 12-week, multicenter, double-masked, randomized, 3-arm parallel study of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% fixed Combination ophthalmic solution QD compared with bimatoprost 0,03% ophthalmic solution QD and timolol 0,5% ophthalmic solution BID in patients with glaucoma or ocular hypertension with an elevated intraocular pressure on beta-blocker therapy alone. Data on file Allergan.

4. *Study 192024-026T.* A multicenter, double-masked, randomized, parallel, three-week study, of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% Combination ophthalmic solution once daily and timolol 0,5% twice daily ophthalmic solutions dosed concurrently, and bimatoprost 0,03% once daily ophthalmic solution in treatment-naïve patients with glaucoma or ocular hypertension. Data on file Allergan.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

GANFORT® é uma solução de uso tópico oftálmico constituída pela combinação de bimatoprost a 0,03%, uma prostamida sintética, estruturalmente relacionada com a prostaglandina F<sub>2</sub> alfa (PG F<sub>2</sub> alfa) e um agente bloqueador dos receptores beta-adrenérgicos não seletivo, o maleato de timolol (ou, maleato de (-)-1-(terc-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)-oxi]-2-propanol) na concentração a 0,5%.

#### **Farmacodinâmica**

GANFORT® apresenta dois princípios ativos: a bimatoprost e o maleato de timolol. Estes dois componentes reduzem a pressão intraocular elevada por mecanismos de ação complementares e o efeito combinado resulta em uma redução adicional da PIO em comparação com o efeito proporcionado pelos compostos administrados isoladamente. GANFORT® apresenta rápido início de ação.

A bimatoprost é um potente agente hipotensor ocular. É uma prostamida sintética, estruturalmente relacionada à prostaglandina F<sub>2</sub> alfa (PG F<sub>2</sub> alfa) que não age através de receptores conhecidos da prostaglandina. A bimatoprost imita seletivamente os efeitos de substâncias recentemente descobertas sintetizadas biologicamente chamadas prostamidas. O receptor da prostamida, entretanto, ainda não foi identificado estruturalmente. O mecanismo de ação pelo qual a bimatoprost reduz a pressão intraocular em humanos é através do aumento do fluxo de humor aquoso através da rede trabecular e do aumento do fluxo de saída uveoescleral.

O timolol é um agente bloqueador dos receptores beta<sub>1</sub> e beta<sub>2</sub> adrenérgicos não seletivo que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca significativa, nem atividade depressora direta do miocárdio ou anestésica local (estabilizadora de membrana). O timolol reduz a PIO pela redução da formação de humor aquoso. O mecanismo de ação não foi estabelecido claramente, mas é provável que haja inibição do aumento da síntese do AMP cíclico causado por estimulação beta-adrenérgica endógena.



Recomenda-se administrar GANFORT® pela manhã para garantir um efeito redutor da PIO máximo no momento de aumento fisiológico da PIO. A administração do timolol 0,5% uma vez ao dia resulta em rápido início do efeito máximo, correspondente ao tempo do aumento fisiológico da PIO, e mantém redução da PIO clinicamente significativa durante o período de 24 horas.

Entretanto, caso seja necessário, pode ser levado em consideração a administração de GANFORT® pela noite pois estudos com a bimatoprost mostraram que há controle comparável da PIO independentemente da administração matinal ou noturna.

#### **Farmacocinética**

GANFORT®: as concentrações plasmáticas da bimatoprost e do timolol administrados em combinação foram determinadas em um estudo cruzado comparando os tratamentos em monoterapia com o tratamento com a combinação em voluntários sadios. A absorção sistêmica dos componentes individualmente foi mínima e não afetada pela administração concomitante em uma única formulação. Em dois estudos com duração de 12 meses nos quais foi medida a absorção sistêmica, não foi observado acúmulo de nenhum dos componentes individualmente.

Bimatoprost: a bimatoprost apresenta boa penetração na córnea e esclera humana *in vitro*. Após administração ocular, a exposição sistêmica da bimatoprost é muito baixa sem acúmulo no decorrer do tempo. Após administração ocular de uma gota de bimatoprost 0,03% em ambos os olhos, uma vez ao dia, durante 2 semanas, as concentrações plasmáticas atingiram o pico dentro de 10 minutos após a administração e declinaram abaixo do limite de detecção (0,025 ng/ml) dentro de 1,5 horas após a administração. Os valores médios da  $C_{\text{máx}}$  e  $AUC_{0-24h}$  de aproximadamente 0,08 ng•h/ml e 0,09 ng•h/ml, respectivamente, foram semelhantes no 7º e 14º dia, indicando que a concentração da droga no estado de equilíbrio foi atingida durante a primeira semana de administração ocular. Foi estudada a farmacocinética em indivíduos idosos, com idade  $\geq 65$  anos, em comparação com indivíduos adultos jovens verificando-se que a exposição sistêmica tanto para idosos como adultos jovens permaneceu muito baixa após administração ocular. Não foi observado acúmulo da bimatoprost no decorrer do tempo e o perfil de segurança foi semelhante para idosos e jovens. A bimatoprost é moderadamente distribuída nos tecidos do organismo e o volume sistêmico de distribuição em humanos no estado de equilíbrio foi de 0,67 l/kg. No sangue humano a bimatoprost se localiza principalmente no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas é de ~88%. A bimatoprost inalterada é a principal substância circulante no sangue uma vez que atinge a circulação sistêmica após administração ocular, sofrendo então oxidação, N-desetilação e glucoronidação para formar diferentes metabólitos. A bimatoprost é eliminada principalmente por excreção renal, e até 67% de uma dose administrada por via intravenosa em voluntários sadios foi excretado na urina e 25% da dose foi excretado nas fezes. A meia vida de eliminação, determinada após administração intravenosa, foi de aproximadamente 45 minutos; a depuração sanguínea total foi de 1,5 l/h/kg.



Timolol: após administração ocular de solução oftálmica a 0,5% em humanos submetidos a cirurgia de catarata, a concentração de pico do timolol foi 898 ng/ml no humor aquoso uma hora após a administração. Parte da dose é absorvida sistemicamente onde é extensamente metabolizada no fígado. A meia vida do timolol no plasma é de cerca de 4 a 6 horas. O timolol não sofre ligação extensa às proteínas plasmáticas. O timolol inalterado e seus metabólitos são excretados pelos rins.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

GANFORT® é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade à qualquer componente da formulação; em pacientes com doenças respiratórias reativas, incluindo asma brônquica ou paciente com história de asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica; em pacientes com bradicardia sinusal, síndrome do nódulo sinusal, bloqueio nodal sino-atrial, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau não controlado por marcapasso, insuficiência cardíaca evidente, choque cardiogênico.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes afácicos ou pseudo-afácicos.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

GANFORT® deve ser usado com cautela em pacientes com inflamação intraocular ativa (por exemplo, uveíte) pois pode ocorrer agravamento da inflamação.

Edema macular, incluindo edema macular cistóide, tem sido relatado durante o tratamento com GANFORT®. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes afácicos, em pacientes pseudoafácicos com cápsula do cristalino posterior lacerada, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular (por exemplo, cirurgia intraocular, oclusões da veia da retina, doença inflamatória ocular e retinopatia diabética).

Foi observado o aumento da pigmentação da íris após o tratamento com GANFORT®. Os pacientes devem ser advertidos sobre o potencial para aumento da pigmentação da íris podendo causar um efeito permanente.

A alteração da pigmentação é devida ao conteúdo de melanina aumentado nos melanócitos, e não a um aumento do número de melanócitos. Os efeitos de longo prazo da pigmentação aumentada não são conhecidos. As alterações na coloração da íris observadas com a administração da bimatoprost em solução oftálmica podem não ser notadas por vários meses a anos. As manchas circunscritas da íris parecem não ser afetadas pelo tratamento.

Tem sido relatado alterações nos tecidos pigmentados. As alterações reportadas mais frequentemente foram o aumento da pigmentação dos tecidos periorbitais e escurecimento dos cílios. A pigmentação do tecido periorbital tem sido relatada como sendo reversível em alguns pacientes.



Existe a possibilidade de ocorrer crescimento de pelos em áreas onde a solução de GANFORT® entra em contato repetido com a superfície cutânea. Por isso é importante orientar a correta administração de GANFORT® pelo paciente, para evitar que a solução escorra pela face ou outras áreas.

Em estudos com pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular recebendo solução oftálmica de bimatoprost 0,03%, foi demonstrado que a exposição do olho a mais do que uma dose de bimatoprost ao dia pode diminuir o efeito de redução da pressão intraocular. Pacientes que utilizam soluções oftálmicas bimatoprost com outros análogos de prostaglandina devem ser monitorados com relação a alterações na pressão intraocular.

Assim como para outros agentes de uso tópico oftálmico, GANFORT® pode ser absorvido sistemicamente. Entretanto, não foi observado aumento da absorção sistêmica das substâncias ativas individualmente. Devido ao componente beta adrenérgico (timolol), podem ocorrer os mesmos tipos de reações adversas cardiovasculares e pulmonares observadas com os beta bloqueadores sistêmicos.

Foram relatadas reações cardíacas e respiratórias, incluindo, raramente, óbito devido a broncoespasmo ou associado à insuficiência cardíaca.

**Desordens vasculares:** Pacientes com doenças vasculares periféricas graves (por exemplo, fenômeno de Raynaud's) devem ser tratados com cautela.

**Doença pulmonar obstrutiva crônica:** Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica de grau leve ou moderado, em geral não devem receber produtos contendo beta bloqueadores, incluindo GANFORT®. Entretanto, caso seja necessário, deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

**Desordens cardíacas:** GANFORT® deve ser utilizado com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares (por exemplo, doenças coronarianas, angina de Prinzmetal e falência cardíaca) e hipotensão. Pacientes com história de doenças cardíacas graves devem ser observados quanto a sinais de piora dessas doenças.

**Anafilaxia:** Durante o tratamento com beta bloqueadores, os pacientes com história de atopia ou história de grave reação anafilática a uma variedade de alérgenos podem não responder à dose usual de adrenalina usada para tratar reações anafiláticas.

**Diabetes Mellitus:** Os agentes beta adrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes propensos a apresentar hipoglicemia espontânea ou em pacientes diabéticos (especialmente aqueles com diabetes lâbil) uma vez que os beta bloqueadores podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

**Hipertireoidismo:** Os beta bloqueadores também podem mascarar os sinais de hipertiroidismo.

**Desordens da córnea:** Beta bloqueadores oftálmicos podem induzir a secura dos olhos. Pacientes com doenças na córnea devem ser tratados com cautela.

**Descolamento da coroide:** Descolamento da coroide após procedimentos de filtração foi relatado com a administração de terapia supressora de humor aquoso (por exemplo, timolol).



Outros agentes beta-bloqueadores: Deve-se ter cautela quando utilizado concomitantemente com agentes beta-adrenérgicos sistêmicos devido ao potencial para ocorrência de efeitos aditivos ao bloqueio sistêmico. A resposta destes pacientes deve ser observada de perto. Não é recomendado o uso de dois agentes beta-adrenérgicos.

Anestesia cirúrgica: Beta bloqueadores oftálmicos podem prejudicar taquicardia compensatória e aumentar o risco de hipotensão quando utilizado em conjunto com agentes anestésicos. O anestesista deve ser informado caso o paciente esteja fazendo uso de GANFORT®.

GANFORT® não foi estudado em pacientes com condições oculares inflamatórias, glaucoma neovascular, glaucoma inflamatório, glaucoma de ângulo fechado, glaucoma congênito ou glaucoma de ângulo estreito.

### **Gravidez e Lactação**

Categoria de risco na gravidez: C.

Gravidez

Não se dispõe de dados adequados sobre o uso de GANFORT® em pacientes grávidas.

GANFORT® deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco para o feto.

Lactação

Foi detectado a presença de timolol no leite humano após a administração oral e oftálmica de solução oftálmica de maleato de timolol 0,25% e 0,5%. Estudos em ratas indicaram que bimatoprost foi excretada no leite de ratas lactentes. Portanto, GANFORT® não deve ser utilizado em mulheres durante o período de amamentação.

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

### **Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia não foi demonstrada com GANFORT® em pacientes pediátricos.

### **Pacientes idosos**

De modo geral não foram observadas diferenças na segurança e eficácia de GANFORT® entre pacientes idosos e pacientes adultos de outras faixas etárias.

### **Pacientes que utilizam lentes de contato**

As lentes de contato devem ser retiradas antes da instilação de GANFORT® em um ou ambos os olhos, e podem ser recolocadas depois de 15 minutos após a administração do colírio.

O cloreto de benzalcônio presente no GANFORT® pode ser absorvido pelas lentes de contato hidrofílicas e ocasionar a descoloração das mesmas.

### **Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico**



Quando mais de um medicamento oftálmico estiver sendo utilizado pelo paciente, deve ser respeitado o intervalo de pelo menos 5 minutos entre a administração dos medicamentos.

#### **Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

GANFORT® possui pouca influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Assim como qualquer tratamento tópico ocular, se houver borramento transitório da visão pela instilação, o paciente deve aguardar até a visão se recuperar antes de dirigir ou usar máquinas.

#### **Pacientes com Insuficiência Renal ou Hepática**

GANFORT® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Portanto recomenda-se cautela no tratamento de tais pacientes.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos específicos sobre interações.

Pacientes que estão recebendo beta-adrenérgicos sistêmicos (oral ou intravenoso) e GANFORT® devem ser observados para potenciais efeitos aditivos de beta bloqueio, tanto sistêmico quanto sobre a pressão intraocular.

Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão, e/ou bradicardia acentuada quando soluções oftálmicas contendo beta bloqueadores são administradas concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio orais, guanetidina, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos e outros anti hipertensivos.

Embora timolol tenha pouco ou nenhum efeito sobre o tamanho da pupila, foram ocasionalmente relatados casos de midríase quando timolol foi utilizado com agentes midriáticos (como adrenalina).

Foram reportados potencialização do beta bloqueio sistêmico (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante o tratamento combinado com inibidores CYP2D6 [por exemplo, quinidina e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)] e timolol.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

GANFORT® deve ser armazenado à 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.**

GANFORT® é uma solução estéril límpida e incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**



## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento é de uso tópico ocular. Pacientes devem ser instruídos a não encostar a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do frasco e do colírio.

A dose recomendada é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), uma vez ao dia, administrada pela manhã. Se a administração for esquecida, o tratamento deve continuar com a próxima dose planejada. A dose não deve exceder uma gota ao dia no(s) olho(s) afetado(s).

Assim como qualquer medicamento oftálmico, para diminuir a possível absorção sistêmica, recomenda-se comprimir o canto medial do saco lacrimal por pelo menos 1 minuto. Este procedimento deve realizado imediatamente após a instilação de cada gota.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas nos estudos clínicos realizados com GANFORT®, por ordem de frequência foram:

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

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): sensação de ardor nos olhos, aumento de pelos na região dos olhos, prurido ocular, ceratite superficial punctata, secura nos olhos, sensação de corpo estranho nos olhos, pigmentação palpebral, fotofobia, sensação de pontada nos olhos, piora na acuidade visual, eritema palpebral, dor ocular, erosão da córnea, distúrbios visuais, blefarite, secreção ocular, edema palpebral, irritação ocular, epífora, prurido ocular, hirsutismo, dor de cabeça, rinite.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): edema ocular, dor palpebral, irite, tricoma, astenopia.

Outras reações adversas foram reportadas com um dos dois componentes e podem potencialmente ocorrer com GANFORT®:

Bimatoprost

Distúrbios oculares: conjuntivite alérgica, astenopia, edema conjuntival, eritema periorbital, escurecimento dos cílios, irite, visão borrada.

Distúrbios gastrointestinais: náusea

Distúrbios do sistema nervoso: tontura

Distúrbios vasculares: hipertensão

Timolol

Distúrbios oculares: sensibilidade corneana diminuída, diplopia, ptose, descolamento coroidal (após cirurgia de filtração), alterações da refração, sinais e sintomas de irritação ocular e ceratite.

Distúrbios psiquiátricos: alterações comportamentais, confusão, depressão, desorientação, alucinações, insônia, nervosismo, perda da memória, pesadelos e sonolência.



Distúrbios do sistema nervoso: síncope, aumento dos sinais e sintomas de miastenia gravis, parestesia, acidente vascular cerebral e isquemia cerebral.

Distúrbios do ouvido e labirinto: tinido.

Distúrbios cardíacos: bloqueio cardíaco, parada cardíaca, arritmias, bradicardia, dor no peito, edema, palpitação, edema pulmonar, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, hipertensão.

Distúrbios vasculares: hipotensão, claudicação, fenômeno de Raynaud, mãos e pés frios.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença broncoespástica preexistente), dispneia, tosse, congestão nasal, falência respiratória, infecção do trato respiratório superior.

Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, anorexia, náusea, diarréia, vômito, disgeusia, dispepsia e boca seca.

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo: alopecia, erupção psoriasiforme ou exacerbação de psoríase, rash cutâneo.

Distúrbios musculoesqueléticos, ósseos e do tecido conjuntivo: mialgia.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: astenia e fadiga.

Distúrbios do sistema imune: reações alérgicas, angioedema, rash generalizado e localizado, prurido, urticária, lúpus eritematoso sistêmico.

Distúrbios do metabolismo e nutricional: hipoglicemias em pacientes diabéticos.

Distúrbios do sistema reprodutivo: diminuição da libido, doença de Peyronie, fibrose retroperitoneal, disfunção sexual.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Não há informações disponíveis sobre superdose com GANFORT® em humanos. Caso ocorra superdose, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Estudos com ratos demonstraram que doses orais de bimatoprostato até 100 mg / kg / dia não apresentaram qualquer toxicidade. Esta dose é de pelo menos 36 vezes maior do que a dose accidental de um frasco de 7.5 mL de solução oftalmica de bimatoprostato 0,03% em crianças de 10 kg.

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



Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0171

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

® Marcas Registradas de Allergan, Inc.

**Serviço de Atendimento ao Consumidor:**

**0800-14-4077 - Discagem Direta Grátis**



Papel Reciclável

© 2013 Allergan, Inc

CCDS V1.0 – Jul2012 V. RA03\_14

**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 <sup>21</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>22</sup>	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
28/03/2013	0238141139	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 1.0.	VP1 e VPS1	0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML  0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,5ML
06/08/2013	0643696130	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 5 ml na bula para Paciente e bula para Profissional de Saúde.  Alteração de informações relacionadas aos dizeres legais quanto ao nome do Responsável Técnico e número de inscrição do Conselho Regional de Farmácia.	VP2  VPS2	0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML  0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,5ML  0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML

07/03/2014	n/a	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Exclusão das informações relativas à apresentação de 3,5 ml na bula para Paciente e bula para Profissional de Saúde.	VP3 VPS3	0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML 0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML
------------	-----	---	-----	-----	-----	-----	--	-------------	--