

bimatoprost

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução oftálmica estéril

0,3 mg/mL

bimatoprost

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Solução oftálmica estéril 0,3 mg/mL: frasco com 3 mL.

USO TÓPICO OCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (34 gotas) contém:

bimatoprost..... 0,3 mg (0,0088 mg/gota)

veículo q.s.p..... 1 mL

(cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, ácido cítrico, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, água para injetáveis).

Cada 1 mL de bimatoprost equivale a 34 gotas e 1 gota equivale a 0,0088 mg.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A bimatoprost é indicada para a redução da pressão intraocular elevada (PIO) em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, glaucoma de ângulo fechado em pacientes submetidos previamente a iridotomia e hipertensão ocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos estudos clínicos de pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular com uma PIO média basal de 26 mmHg, o efeito redutor da PIO da bimatoprost uma vez ao dia (à noite) foi de 7 – 8 mmHg. Nos estudos de Fase 3 sobre a bimatoprost em solução oftálmica a 0,03%, confirmou-se que o medicamento, administrado uma vez ao dia como monoterapia, se mostrou clinicamente e estatisticamente superior ao timolol 0,5%, administrado duas vezes ao dia, na redução da pressão intraocular elevada de pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular.^{1,2,3} De modo global, a eficácia do esquema posológico de administração única diária se mostrou melhor do que a de duas administrações ao dia. O esquema posológico de administração única diária, à noite, efetivamente reduz a pressão intraocular durante todo o período de 24 horas, inclusive em um estudo com duração de 1 ou 2 anos de tratamento, que também evidenciou que a administração da bimatoprost é segura e bem tolerada.⁴ Em 6 meses, estudos clínicos de fase 3 com a solução oftálmica de bimatoprost 0,03% *versus* latanoprost, demonstrou uma redução da pressão intraocular estatisticamente superior pela manhã (variando de -7.6 para -8.2 mmHg para bimatoprost *versus* - 6.0 para - 7.2 mmHg para latanoprost). Além disso, durante o acompanhamento, os valores médios da pressão intraocular foram significativamente menores com bimatoprost do que com latanoprost.⁵

Em estudo clínico de 12 semanas, a segurança e eficácia de bimatoprost 0,03% foi comparada com latanoprost 0,005%, ambos administrados uma vez à noite, como terapia adjunta com betabloqueadores, em pacientes com glaucoma ou hipertensão que não foram adequadamente controlados com betabloqueadores somente. A alteração média em relação à PIO basal foi significativamente maior para os pacientes tratados com bimatoprost do que para os tratados com latanoprost nas consultas do estudo.⁶

¹ Study 192024-008: (12-month report). A multi-center, double-masked, randomized, parallel, three-month study (with treatment extended to one year) of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03%

ophthalmic solution, administered once-daily or twice-daily compared with timolol 0.5% ophthalmic solution administered twice-daily, in subjects with glaucoma or ocular hypertension. Allergan, 2000.

² Study 192024-009: (12-month report). A multi-center, double-masked, randomized, parallel, three-month study (with treatment extended to one year) of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution, administered once-daily or twice-daily compared with timolol 0.5% ophthalmic solution administered twice-daily, in subjects with glaucoma or ocular hypertension. Allergan, 2000.

³ Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, Gross RL, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. Arch Ophthalmol. 2002; 120:1286-1293.

⁴ Study 192024-014: A multicenter, double-masked, randomized, parallel, extension study evaluating the safety and efficacy of bimatoprost 0.03% ophthalmic solution, compared with timolol 0.5% ophthalmic solution, in patients with glaucoma or ocular hypertension. Allergan, 2003.

⁵ Study 192024-019: A Multi-Center, Investigator-Masked, Randomized, Parallel Study of the Efficacy and Safety of AGN 192024 0.03% Ophthalmic Solution (QD) Compared with Latanoprost 0.005% Ophthalmic Solution (QD) in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension for 3 Months of Treatment (With Treatment Extended to Month 6). Allergan, 2003.

⁶ Study 192024-501: A twelve-week, multi-center, investigator-masked, randomized, parallel comparison of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution administered once-daily or twice-daily with latanoprost 0.005% ophthalmic solution, adjunctively with topical beta-blockers, in subjects with glaucoma or ocular hypertension. Allergan, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Este medicamento é um agente antiglaucomatoso, cujo princípio ativo é a bimatoprosta, prostamida que é um análogo sintético da prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) com potente atividade hipotensora ocular. Sua seletividade imita os efeitos da prostamida $F_{2\alpha}$, substância que existe naturalmente. Ela é sintetizada a partir de uma anandamida por uma via envolvendo a COX-2, mas não a COX-1, sugerindo uma nova via que leva à síntese de amidas lipídicas endógenas que reduzem a pressão intraocular (PIO). A bimatoprosta difere das prostaglandinas, pois não estimula os receptores prostanoídes, não é mitogênica, não contrai o útero humano e é eletroquimicamente neutra. A bimatoprosta reduz a PIO em humanos porque aumenta o fluxo de saída através das malhas trabeculares e aumenta o fluxo de saída uveo escleral.

Farmacocinética

Absorção: após instilação, a bimatoprosta é absorvida através da córnea e esclera humana, atingindo concentrações plasmáticas de pico em 10 minutos e passa a apresentar concentrações abaixo do limite de detecção (0,025 ng/mL) em 1,5 horas após a administração. Os valores da $C_{\text{máx}}$ média e a $AUC_{0-24\text{horas}}$ foram semelhantes nos dias 7 e 14 em aproximadamente 0,08 ng/mL e 0,09 ng/mL, respectivamente, indicando que o estado de equilíbrio foi atingido durante a primeira semana de aplicação ocular. A substância não sofre acúmulo sistêmico significativo no decorrer do tempo.

Distribuição: a bimatoprosta se distribui aos tecidos orgânicos atingindo um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 0,67 L/kg. No sangue humano a bimatoprosta permanece principalmente no plasma. Aproximadamente 12% da bimatoprosta permanece livre.

Metabolismo: a bimatoprosta sofre glucoronidação, hidroxilação, n-desetilação e então desamidação para formar uma variedade de metabólitos, que não são farmacologicamente ativos.

Eliminação: sua excreção é principalmente urinária. Após uma dose intravenosa de bimatoprosta marcada radioativamente (3,12 mcg/kg) a seis voluntários sadios, a concentração sanguínea máxima da droga inalterada foi de 12,2 ng/mL e diminuiu rapidamente com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 45 minutos. A depuração total no sangue foi de 1,5 L/h/kg. Até 67% da dose administrada foi excretada pela urina enquanto 25% da dose foi recuperada nas fezes. A redução da pressão intraocular se inicia aproximadamente 4 horas após a primeira administração com efeito máximo

atingido dentro de aproximadamente 8 a 12 horas. A duração do efeito se mantém por pelo menos 24 horas.

Os estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade mostraram que a bimatoprost não é mutagênica nem clastogênica no teste de Ames, e nos testes micronucleares e testes de linfoma de camundongos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a bimatoprost ou qualquer um dos componentes da fórmula do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Este medicamento é de uso exclusivamente tópico ocular.

Foi relatado aumento da pigmentação da íris após a administração de solução de bimatoprost. Pacientes devem ser alertados sobre o potencial de aumento da pigmentação da íris e de que essas alterações podem ser permanentes. A alteração de pigmentação é devido ao aumento da melanina contida nos melanócitos maior do que o aumento do número de melanócitos. Os efeitos em longo prazo do aumento da pigmentação não são conhecidos.

A alteração da cor da íris após administração oftálmica de bimatoprost pode não ser observada por vários meses a anos. Nem os nevos nem sardas da íris parecem ser afetados pelo tratamento.

Também foi relatado uma alteração da pigmentação de tecidos, aumento gradativo do crescimento dos cílios em comprimento e espessura, escurecimento da pele ao redor dos olhos e da cor dos olhos com a utilização da solução oftálmica de bimatoprost. Quando bimatoprost 0,03% (colírio multidose) foi aplicado diretamente nos olhos para tratamento da pressão intraocular elevada, a alteração de pigmentação mais reportada foi nos tecidos periorbitares (pálpebra), cílios e íris. Esta pigmentação nos tecidos periorbitares foi relatada como sendo reversível em alguns pacientes.

Existe o potencial para crescimento de pelos nas áreas onde a solução de bimatoprost entra em contato repetidamente com a superfície da pele. Portanto, é importante aplicar este medicamento conforme instruído para evitar que a solução escorra pela face ou outras áreas.

A bimatoprost não foi estudada em pacientes em condições oculares inflamatórias, neovasculares, glaucoma de ângulo fechado, glaucoma congênito ou glaucoma de ângulo estreito.

Precauções

Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser informados sobre a possibilidade de crescimento dos cílios, pois esta reação foi observada durante o tratamento com análogos da prostaglandina, incluindo bimatoprost solução oftálmica. Houve relatos de ceratite bacteriana associada com o uso de recipientes de doses múltiplas de produtos oftálmicos de uso tópico. Esses recipientes foram contaminados inadvertidamente pelos pacientes, que na maioria dos casos, apresentavam doença corneana concomitante ou ruptura da superfície epitelial ocular.

Este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com inflamação intraocular aguda (como por exemplo, uveíte), pois a inflamação pode ser agravada.

A presença de edema macular, incluindo edema macular cistoide, foi relatada durante o tratamento com bimatoprost 0,03% solução oftálmica. Portanto, bimatoprost 0,03% deve ser utilizada com cautela em pacientes afácicos, em pacientes pseudoafácicos com cápsula posterior do cristalino lacerada, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular (por exemplo, cirurgia intraocular, oclusão de veia da retina, doença inflamatória ocular e retinopatia diabética).

Gravidez e Lactação

Não foram realizados estudos controlados em gestantes. Considerando que os estudos sobre toxicidade reprodutiva em animais nem sempre são indicativos de resposta humana, este medicamento apenas deve

ser utilizado em gestantes se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não se dispõe de dados a respeito da excreção da bimatoprost no leite humano, mas como os estudos em animais mostraram que a substância é excretada pelo leite, recomenda-se cautela na administração do medicamento durante a lactação.

Pacientes pediátricos

O uso em pacientes pediátricos não foi avaliado e, portanto o uso deste medicamento não é recomendado em crianças e adolescentes.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre pacientes idosos e de outras faixas etárias.

Pacientes que utilizam lentes de contato

Este medicamento 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 do medicamento.

Pacientes que fazem uso de mais de um medicamento oftálmico

Este medicamento pode ser utilizado concomitantemente com outros medicamentos tópicos oftálmicos para reduzir a pressão intraocular. Se a bimatoprost for utilizada concomitantemente com outros medicamentos de aplicação tópica ocular, o produto deve ser administrado com intervalos de pelo menos 5 minutos entre as aplicações.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

A bimatoprost não foi estudada em pacientes com mau funcionamento dos rins ou do fígado e, portanto, deve ser utilizado com cautela nesses pacientes.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

A aplicação do colírio, em geral, não causa alterações da visão. Caso ocorra leve borramento de visão logo após a aplicação, recomenda-se aguardar até que a visão retorne ao normal antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Considerando que as concentrações circulantes sistêmicas da bimatoprost são extremamente baixas após múltiplas instilações oculares (menos de 0,2 ng/mL), e, que há várias vias enzimáticas envolvidas na biotransformação da bimatoprost 0,03 mg/mL, não são previstas interações medicamentosas em humanos. Não são conhecidas incompatibilidades.

Não são previstas interações entre este e outros medicamentos. A bimatoprost pode ser administrada concomitantemente com outros agentes betabloqueadores sem evidências de interação.

O uso concomitante da bimatoprost e outros agentes antiglaucomatosos que não sejam betabloqueadores tópicos não foram avaliados durante a terapia.

Em estudos em pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular, existe um potencial de redução do efeito da diminuição da pressão intraocular quando bimatoprost é utilizado com outros análogos da prostaglandina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação.

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 102 dias se conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

Características do medicamento

Este medicamento se apresenta na forma de solução 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

A dose usual é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), uma vez ao dia (de preferência à noite). A dose não deve exceder a uma dose única diária, pois foi demonstrado que a administração mais frequente pode diminuir o efeito do medicamento sobre a pressão intraocular elevada. Para evitar contaminação, não encostar a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10): hiperemia conjuntival, hiperemia dos olhos, crescimento dos cílios e prurido nos olhos.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): secura ocular, ardor ocular, sensação de corpo estranho nos olhos, dor ocular, distúrbios visuais, visão borrada, escurecimento da pálpebra, alteração da cor dos cílios, irritação ocular, secreção ocular, eritema palpebral, ceratite puntata, blefarite, fotofobia, conjuntivite alérgica, aumento do lacrimejamento, aumento da pigmentação da íris, astenopia, prurido palpebral, hiperpigmentação da pele e edema conjuntival.

Reação incomum (> 1/1000 e < 1/100): irite e hirsutismo.

Outras reações adversas relatadas após a comercialização de bimatoprost solução oftálmica foram: aprofundamento do sulco palpebral (enofthalmos), eritema (periorbital), edema palpebral, edema macular, crescimento anormal de pelos, náusea, tontura, dor de cabeça, hipertensão, asma, exacerbação da asma e dispneia.

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

Não há informações de casos de superdoses em humanos. Em estudos com doses sistêmicas de bimatoprost, em ratos e camundongos, de até 100mg/Kg/dia não produziram qualquer toxicidade. Esta dose expressa em mg/m² é, pelo menos, 70 vezes superior a uma dose acidental de um frasco deste medicamento (na concentração de 0,03%) para uma criança de 10Kg.

Se uma superdose ocorrer com bimatoprost solução oftálmica, o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos
CRF-SP nº 10.772
MS - 1.0181.0635

Registrado por:
Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
CNPJ 50.929.710/0001-79

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP
Indústria Brasileira

IB240315



Medley.

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. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/04/2015	Gerado no momento do peticionamento	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/04/2015	Gerado no momento do peticionamento	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/04/2015	Adequação ao medicamento de referência	VPS	frasco com 3 mL
18/12/2013	1062815/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2013	1062815/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2013	Dizeres Legais	VPS	frasco com 3 mL
16/09/2013	0779434/13-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2013	0779434/13-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2013	-	VPS	frasco com 3 mL