



REFRESH ADVANCED™

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Emulsão Oftálmica Estéril

carmelose sódica 5 mg/ml

glicerol 10 mg/ml

polissorbato80 5 mg/ml

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



REFRESH ADVANCED™

carmelose sódica 5 mg/ml, glicerol 10 mg/ml e polissorbato 80 5 mg/ml

APRESENTAÇÃO

Emulsão Oftálmica Estéril

Frasco plástico conta-gotas contendo 3ml, 10ml ou 15ml de emulsão oftálmica estéril de carmelose sódica (5,0 mg/ml), glicerol (10,0 mg/ml) e polissorbato 80 (5,0 mg/ml).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ml (29 gotas) contém: 5 mg de carmelose sódica, 10 mg de glicerol e 5 mg de polissorbato 80.

Veículo: Purite® (complexo oxiclora estabilizado) 0,01% como conservante, ácido bórico, óleo de rícino, eritritol, levocarnitina, Pemulen® TR-2 (carbômer 1342), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

REFRESH ADVANCED™ é indicado em indivíduos com sintomas de secura ocular leve, moderada ou intensa (hidrata a superfície dos olhos para melhorar os sintomas de pontadas, sensação de areia ou corpo estranho causados por fatores ambientais e também proporciona melhora do desconforto ocular e sintomas visuais causados pela redução da frequência de piscar devido ao ato prolongado de assistir televisão ou de permanecer em trabalho concentrado na tela do computador).

REFRESH ADVANCED™ é indicado para indivíduos com sinais e sintomas característicos da doença do olho seco (proporciona melhora temporária do ardor, irritação e desconforto devido à secura do olho ou exposição ao vento ou sol, e, pode ser utilizado como protetor contra irritação ocular, inclusive em pacientes com redução da função da glândula meibomiana).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica de REFRESH ADVANCED™ foi avaliada nos seguintes estudos clínicos:

Estudo clínico multicêntrico, duplo-mascarado, randomizado, de três tratamentos, três períodos, cruzado para comparar a segurança e tolerabilidade de duas preparações em emulsão oftálmica multidose de nova geração [NGE], em gotas oftálmicas (preparações 9963X e 9965X) com o REFRESH DRY EYE THERAPY® [DET] lubrificante em gotas oftálmicas (9524X) em indivíduos com sintomas de olho seco leves, moderados ou graves. Foram randomizados 47 indivíduos e todos completaram o estudo. Houve diferenças acentuadas entre as sequências dos grupos com relação à idade, sexo, ou raça. Em todas as oito questões de tolerabilidade, as 2 formulações NGE se mostraram melhor toleradas do que a DET quando medidas pelos escores médios. Em 4 dessas questões, houve um efeito do tratamento estatisticamente significativo: 1) A gota é confortável no seu olho? ($p=0,027$); 5) Quanta viscosidade você apresenta com a gota no seu olho? ($p=0,025$); 6) Quanto Borramento você apresenta com a gota no seu olho? ($p=0,001$); 7) Quanto ardor / pontada/ você sente com a gota no seu olho? ($p=0,008$). Nessas 4 questões, para a comparação pareada entre as gotas, ambas as formulações NGE foram significativamente superiores ($p\leq 0,022$) do que a DET, exceto para a formulação contendo óleo de rícino na questão 5 (viscosidade, $p=0,116$). De modo geral, as duas formulações candidatas NGE apresentaram melhor tolerabilidade em relação ao produto de referência DET.¹

Estudo multicêntrico, duplo-mascarado, randomizado, para comparar a segurança, eficácia e aceitação pelos pacientes, de duas preparações em emulsão oftálmica multidose de nova geração [NGE], em gotas oftálmicas com o REFRESH DRY EYE THERAPY® [DET] durante três meses, em indivíduos portadores de doença do olho seco. Foram randomizados 288 indivíduos neste estudo: NGE óleo de rícino/oliva (97); NGE óleo de rícino (95); ou DET (96). Destes, 256 indivíduos (88,0%) completaram o período de três meses do estudo. Nesta população com síndrome do olho seco leve a grave, a análise principal de intenção de tratar da Avaliação Subjetiva dos Sintomas de Secura ocular (SESoD) confirma que ambas as formulações de NGE óleo de rícino / oliva [9665X] e NGE óleo de rícino [9663X] não são inferiores ao DET (9524X) na redução do escore SESoD. Além disso, a análise pelo protocolo do SESoD e os resultados globais das variáveis secundárias de eficácia (OSDI, tempo de quebra do filme de lágrima) confirmam esta conclusão. A tolerabilidade, aceitação pelos pacientes e padrão global dos eventos adversos neste estudo favoreceram a formulação de NGE óleo de rícino [9963X].²

¹Allergan, Inc. CSR AG9965-001 (Dated 19 Aug 2010): A multi-center, double-masked, randomized, three treatment, three period, crossover study to compare de safety and tolerability of two Next Generation Emulsion (NGE) multi-dose eye drop formulations (9963X



e 99965X) with REFRESH DRY EYE THERAPY® [DET] lubricant eye drops (9524X) in subjects with mild, moderate, or severe symptoms of dry eye.

²Allergan, Inc. CSR AG9965-002 (Dated 15 Dec 2010): A multi-center, double-masked, randomized study to compare de safety, efficacy and acceptability of two Next Generation Emulsion (NGE) eye drop formulations with REFRESH DRY EYE THERAPY® [DET] for three months in subjects with dry eye disease.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

REFRESH ADVANCED™ é uma emulsão estéril, acondicionada em frascos de múltiplas doses, contendo o lubrificante carmelose sódica, uma substância com propriedades mucoadesivas, o glicerol e o polissorbato 80 que são demulcentes. A solução contém um conservante, o Purite® (complexo oxiclora estabilizado).

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da carmelose sódica se baseia em suas propriedades físicas que proporcionam um efeito lubrificante e tempo de permanência prolongado nos olhos. A carmelose aumenta a viscosidade da lágrima e apresenta propriedades pseudoelástica (isto é, a viscosidade diminui com o aumento da tensão de corte). Uma vez que a carmelose sódica é um polímero iônico contendo grupos carboxila e hidroxila, sua estrutura química é semelhante à mucina no filme de lágrima, e assim, apresenta propriedades mucoadesivas. Estas propriedades proporcionam tempos de permanência prolongados no olho, que aliviam os sintomas de deficiência de lágrima.

O mecanismo de ação do glicerol se baseia em suas propriedades físicas. Na farmacopéia americana, o glicerol é descrito como um demulcente oftálmico, um agente que é aplicado topicamente no olho para proteger e lubrificar as superfícies da membrana mucosa e melhorar a secura e irritação ocular.

O mecanismo de ação do polissorbato 80 na emulsão oftálmica se baseia em suas propriedades físicas. Na farmacopeia americana o polissorbato 80 é descrito como um demulcente oftálmico, um agente que é aplicado topicamente no olho para proteger e lubrificar a superfícies da membrana mucosa e melhorar a secura e irritação ocular.

Farmacocinética

Não foram realizados estudos de farmacocinética. Considerando que a carmelose sódica e o polissorbato 80 não são absorvidos sistemicamente, não se espera que os demais tecidos no organismo sejam atingidos a partir da administração tópica oftálmica de REFRESH ADVANCED™.

O glicerol é uma molécula pequena encontrada no organismo como composto metabólito natural. Na baixa concentração presente no produto REFRESH ADVANCED™ ele se mistura com a quantidade total de glicerol nos tecidos orgânicos sem efeito significativo.

Toxicologia não clínica

Carcinogenicidade, mutagenicidade e alterações da fertilidade:

Não foi observada evidência de carcinogenicidade nos estudos após administração oral em ratos e camundongos que receberam doses de carmelose variando de aproximadamente 1000 mg/kg/dia a 10.000 mg/kg/dia. Injeções subcutâneas semanais de 1ml de carmelose 2% (equivalente a 20mg/dia) aplicadas em ratos, durante 73 semanas produziram fibrosarcoma no local da injeção onde foram encontrados depósitos de carmelose. A malignidade local mais provavelmente foi causada pela irritação crônica. Não foram observados efeitos mutagênicos com a carmelose no teste de Ames com e sem ativação. O glicerol não foi genotóxico nos testes de mutagenicidade e de aberração cromossômica em células de mamíferos. Nos estudos em roedores não foram observadas evidências de carcinogenicidade com o glicerol.

Os estudos de fertilidade de várias gerações mostraram que não houve efeitos da carmelose em doses de até 1000 mg/kg/dia sobre a fertilidade em ratos. Essas doses em ratos foram aproximadamente 16.000 vezes maiores do que a exposição clínica máxima esperada de 0,06 mg/kg/dia (na dose de 6 gotas/olho/dia em pessoas com 50kg), partindo da premissa de que toda a dose é absorvida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não são conhecidas contraindicações para este medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para evitar contaminação ou possível lesão ocular, evitar o contato do conta-gotas com qualquer superfície e evitar o contato com os olhos. Recoloque a tampa no frasco após a utilização.

Não utilizar o produto se a embalagem apresentar evidência de violação. Não utilizar o produto se a emulsão estiver com a coloração alterada.

O uso do produto deve ser descontinuado e o médico deve ser consultado se ocorrer dor ocular, alterações da visão, vermelhidão contínua ou irritação dos olhos, ou se ocorrer piora dos sintomas.

Gravidez e Lactação



Não se dispõe de dados específicos de estudos sobre o uso de REFRESH ADVANCED™ durante a gestação e lactação em humanos; entretanto, estudos em animais com a carmelose não demonstraram quaisquer efeitos prejudiciais durante a gestação. Os estudos em animais utilizando glicerol não evidenciaram teratogenicidade.

REFRESH ADVANCED™ também não foi estudado em mulheres durante a lactação; entretanto, não é esperado que o produto apresente absorção sistêmica significativa, e, portanto ele não deve ser excretado pelo leite humano.

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

Pacientes pediátricos

A eficácia e segurança de REFRESH ADVANCED™ não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças na segurança e eficácia entre pacientes idosos e outros pacientes adultos.

Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

REFRESH ADVANCED™ pode causar borramento transitório da visão, que pode alterar a habilidade de dirigir ou operar máquinas. O paciente deve aguardar até que sua visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações entre REFRESH ADVANCED™ e outras substâncias de uso tópico ocular.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

REFRESH ADVANCED™ 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 180 dias.

REFRESH ADVANCED™ é uma emulsão uniforme branca, opaca à ligeiramente translúcida.

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 ou 2 gotas aplicadas no(s) olho(s) afetado(s), conforme necessário.

Se utilizado para cuidados pós-cirúrgicos (por exemplo, após cirurgia de correção visual - LASIK - laser assisted in-situ keratomileusis) recomenda-se que o paciente siga as instruções do seu médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação de REFRESH ADVANCED™.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): sensação anormal no olho, irritação, desconforto e dor ocular, visão borrada, acuidade visual reduzida.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação 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. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A possibilidade de intoxicação sistêmica a partir da superdose tópica não é esperada após o uso de REFRESH ADVANCED™ e também não são esperados efeitos colaterais tóxicos em casos de ingestão acidental de superdose do produto.

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

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR. NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.



Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0181

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Fabricado por: Allergan Sales, LLC

Waco, Texas - EUA

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

Importado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Guarulhos, São Paulo

Indústria Brasileira

Refresh Advanced™ é de propriedade Allergan, Inc.

® Marca Registrada de Allergan, Inc.

Serviço de Atendimento ao Consumidor:

0800-14-4077 - Discagem Direta Gratuita



Papel Reciclável

© 2014 Allergan, Inc

CCDS V1.0 – Sep. 2011_V.RA02_13