

PRESMIN[®]

LATINO FARMA INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS LTDA

Solução Oftálmica Estéril

betaxolol (cloridrato) 5,6 mg/mL

COLÍRIO
PRESMIN® 
betaxolol 0,5%

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO:

Solução Oftálmica Estéril.

Frasco plástico conta-gotas contendo 05 mL de solução oftálmica de cloridrato de betaxolol (5,6 mg/mL, equivalente a 5,0 mg de betaxolol base).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL (33 gotas) contém:

5,6 mg de cloridrato de betaxolol (equivalente a 5,0 mg de betaxolol base), ou seja, 0,15 mg de ativo por gota. Veículo constituído de: cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio, edetato dissódico, cloreto de benzalcônio como conservante e água purificada q.s.p. 1mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PRESMIN® Solução Oftálmica é eficaz na redução da pressão intraocular e está indicado para o tratamento da hipertensão ocular e glaucoma crônico de ângulo aberto. Pode ser usado isolado ou em combinação com outras drogas antiglaucomatosas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma metanálise de 28 estudos randomizados publicados demonstrou que o betaxolol 0,5% tem a eficácia de redução da pressão intraocular (PIO) em comparação à linha basal de 23% (de 25% para 22%) para os picos de PIO e diminuição de 20% (de 23% para 17%) para as pressões mais baixas.

Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. - Intraocular pressurelowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology.* 2005 Jul;112(7):1177-85

Danos ao nervo óptico e perda de campo visual é resultado de uma pressão intraocular elevada e sustentada de perfusão ocular pobre. Betaxolol reduz a pressão intraocular normal e elevada e o mecanismo de ação hipotensivo ocular parece ser uma redução na produção aquosa que pode ser demonstrada por tonografia e fluorofotometria aquosa. O início de ação com o betaxolol pode ser geralmente notado dentro de 30 minutos e o efeito máximo detectado 2 horas após a administração tópica. Uma dose única proporciona uma redução de 12 horas na pressão intraocular. A observação clínica dos pacientes com glaucoma tratados com betaxolol 0,5% Solução Oftálmica por até três anos mostra que o efeito redutor da pressão intraocular é bem conservado.

Os estudos clínicos mostram que a solução tópica de cloridrato de betaxolol oftalmológica reduz a pressão intraocular em 25% do valor basal. Nos ensaios com 22 mmHg, como um índice geralmente aceito de controle da pressão intraocular, betaxolol 0,5 % Solução Oftálmica foi eficaz em mais de 94% da população estudada, dos quais 73% foram tratados com betabloqueador sozinho. Em estudos controlados, duplo-cego, a magnitude e a duração do efeito hipotensor ocular de betaxolol 0,5% Solução Oftálmica e soluções oftálmicas de timolol foram clinicamente equivalentes.

Betaxolol 0,5% Solução Oftálmica também tem sido utilizada com sucesso em pacientes com glaucoma que se submeteram a trabeculoplastia a laser e precisaram complementar com terapia hipotensora ocular de longo prazo. Betaxolol 0,5% Solução Oftálmica foi bem tolerado em pacientes com glaucoma usando lentes gelatinosas e rígidas, e em pacientes afáxicos.

Betaxolol 0,5% Solução Oftálmica não produz miose ou espasmo de acomodação, que são frequentemente vistos com agentes miótico. A visão turva e cegueira noturna, muitas vezes associadas à

terapia padrão miótica não estão associadas com o uso de Betaxolol 0,5% Solução Oftálmica. Assim, os pacientes com opacidades lenticulares central evitam a deficiência visual causada por constrição da pupila.

Em estudos clínicos, Betaxolol 0,5% Solução Oftálmica foi usado com segurança para reduzir a pressão intraocular em 47 pacientes com glaucoma e doença reativa das vias aéreas, os quais foram monitorados por um período médio de 15 meses. Porém, deve-se ter precaução no tratamento de pacientes com doenças reativas graves das vias aéreas ou histórico de asma.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACOLOGIA: O cloridrato de betaxolol, um agente bloqueador do receptor (beta-1-adrenérgico) cardio-seletivo, não apresenta atividade estabilizadora de membrana (anestésica local) e é destituído de ação simpatomimética intrínseca. Quando oralmente administrados os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos reduzem os batimentos cardíacos em pacientes saudáveis e em pacientes com doença cardíaca. Em pacientes com diminuição severa da função miocárdica, os antagonistas do receptor beta-adrenérgico podem inibir os efeitos necessários dos estímulos simpáticos para manter adequadamente a função cardíaca.

Quando instilado no olho, Betaxolol 0,5% Solução Oftálmica reduz a pressão intraocular elevada bem como a normal, associada ou não com glaucoma. Betaxolol 0,5% Solução Oftálmica tem efeitos mínimos nos parâmetros cardiovasculares e pulmonares.

Betaxolol 0,5% Solução Oftálmica (uma gota em cada olho) quando comparada a timolol e placebo em um estudo cruzado de três grupos de tratamento envolvendo nove pacientes com doenças nas vias aéreas que foram selecionados tendo como base no mínimo 15% de redução no Volume Expiratório Forçado em 1 segundo (FEV1) após administração do timolol oftálmico. Cloridrato de betaxolol não teve efeito significante na função pulmonar como mensurado no Volume Expiratório Forçado em um segundo (FEV1), na Capacidade Vital Forçada (FVC) e no FEV1/FVC. Adicionalmente, a ação do isoproterenol, um betaestimulante administrado no final do estudo não foi inibida pelo betaxolol oftálmico. Ao contrário, o timolol oftálmico diminuiu significativamente estas funções pulmonares.

FEV1 – Variação percentual da linha de base

	Média		
	Betaxolol 1% ^a	Timolol 0,5%	Placebo
Linha base	1,6	1,4	1,4
60 minutos	2,3	-25,7*	5,8
120 minutos	1,6	-27,4*	7,5
240 minutos	-6,4	-26,9*	6,9
Isoproterenol ^b	36,1	-12,4*	42,8

1. Schoene, R.B. *et al.*, Am. J. Ophthal. 97:86, 1984

a. Dobro da concentração clínica.

b. Inalado em 240 minutos; medido em 270 minutos.

* Timolol estaticamente é diferente do betaxolol e placebo ($p<0.05$).

Nenhuma evidência de bloqueio beta-adrenérgico cardiovascular foi observada durante o exercício com betaxolol em um estudo cruzado de três tratamentos, duplo mascarado, em 24 pacientes normais comparados ao Betaxolol 0,5% Solução Oftálmica, timolol e placebo para efeitos na pressão sanguínea e na frequência cardíaca. A média da pressão sanguínea arterial não foi afetada por nenhum tratamento, entretanto timolol oftálmico produziu uma diminuição significativa na média da frequência cardíaca.

Média da frequência cardíaca ¹

Teste ergométrico	Tratamento		
	Betaxolol 1% ^a	Timolol 0,5%	Placebo
Minutos			
0	79,2	79,3	81,2
2	130,2	126,0	130,4
4	133,4	128,0*	134,3
6	136,4	129,2*	137,9
8	139,8	131,8*	139,4
10	140,8	131,8*	141,3

1. Atkins, J. M. et al., Am J. Oph. 99:173-175, Feb. 1985

a. Dobro da concentração clínica.

*Mean pulse rate significantly lower for timolol than betaxolol or placebo ($p < 0.05$).

4. CONTRAINDICAÇÕES

PRESMIN® Solução Oftalmica é contraindicado em bradicardia sinusal, maior do que o bloqueio atrioventricular de primeiro grau, choque cardiogênico ou pacientes com insuficiência cardíaca comprovada.

Também é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS: EXCLUSIVAMENTE PARA USO TÓPICO OFTÁLMICO. Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos de uso tópico podem ser absorvidos sistemicamente. As mesmas reações adversas que ocorrem com a administração sistêmica de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem ocorrer com a administração tópica. Por exemplo, reações respiratórias severas (falta de ar) e reações cardíacas (diminuição dos batimentos cardíacos), incluindo morte por broncoespasmo em pacientes com asma e raramente morte associada a insuficiência cardíaca, foram relatadas após a aplicação tópica de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos.

PRESMIN® Solução Oftalmica tem demonstrado através de estudos clínicos pouco efeito sobre a frequência cardíaca e pressão arterial. Deve-se ter cautela no tratamento de pacientes com histórico de insuficiência ou bloqueio cardíaco. O tratamento com PRESMIN® Solução Oftalmica deve ser interrompido nos primeiros sinais de insuficiência. Deve-se ter cuidado ao administrar PRESMIN® Solução Oftalmica em pacientes com doença severa nas vias aéreas ou histórico de asma. O conservante presente no medicamento, cloreto de benzalcônio, pode ser absorvido pelas lentes de contato gelatinosas. Não utilizar este medicamento com lentes de contato nos olhos.

PRECAUÇÕES:

DIABETES MELLITUS: Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou pacientes diabéticos (especialmente aqueles com diabetes lábil) que estejam recebendo insulina ou agentes hipoglicêmicos orais. Os agentes bloqueadores do receptor beta-adrenérgico podem mascarar os sinais e sintomas de uma hipoglicemia aguda.

TIREOTOXICOSE: Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar certos sinais clínicos (por ex., taquicardia) de hipertireoidismo. Os pacientes suspeitos de desenvolver tireotoxicose devem ser

cuidadosamente tratados para evitar a retirada repentina de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, que poderiam precipitar uma crise tireoidiana.

FRAQUEZA MUSCULAR: Tem sido relatado que o bloqueio beta-adrenérgico é capaz de potencializar a fraqueza muscular relacionada a certos sintomas de miastenia (por ex., diplopia, ptose e fraqueza generalizada).

CIRURGIA: Deve-se considerar a interrupção gradual dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes da anestesia geral, devido à reduzida capacidade do coração de responder aos estímulos reflexos do simpático mediado beta-adrenergicamente.

PULMONAR: Deve-se ter cautela no tratamento de pacientes glaucomatosos com excessiva restrição da função pulmonar. Foram relatados ataques asmáticos e disfunção pulmonar durante o tratamento com betaxolol. Apesar da reintrodução de PRESMIN® Solução Oftálmica em alguns pacientes não ter afetado adversamente os resultados dos testes da função pulmonar, a possibilidade de efeitos pulmonares adversos em pacientes sensíveis aos betabloqueadores não pode ser descartada.

RISCO DE REAÇÃO ANAFILÁTICA: Considerando-se betabloqueadores, pacientes com histórico de atopia ou com histórico de reações anafiláticas severas a diversos alérgenos, enquanto estiverem usando betabloqueadores, tornam-se mais responsivos a repetidas exposições a estes alérgenos, sejam estas accidentais, para diagnóstico ou terapêuticas. Tais pacientes podem não responder às doses usuais de epinefrina no tratamento de reações anafiláticas.

OCULAR: Em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, o objetivo imediato do tratamento é reabrir o ângulo por constrição da pupila com um agente miótico. O betaxolol possui pouco ou nenhum efeito sobre a pupila. Quando PRESMIN® Solução Oftálmica for utilizado para reduzir a pressão intraocular elevada em glaucoma de ângulo fechado, o produto deve ser usado em conjunto com um miótico e não isoladamente.

CARCINOGÊNESE, MUTAGÊNESE, DIMINUIÇÃO DA FERTILIDADE: Foram completados estudos vitalícios com cloridrato de betaxolol em camundongos e ratos utilizando-se doses de 6, 20 ou 60 mg/kg/dia e 3, 12 ou 48 mg/kg/dia, respectivamente. Betaxolol não demonstrou efeito carcinogênico. Doses maiores não foram testadas. O cloridrato de betaxolol não demonstrou ser mutagênico em uma variedade de testes *in vitro* e *in vivo* em células bacterianas e de mamíferos.

GRAVIDEZ: CATEGORIA C: Estudos de reprodução, teratologia e peri e pós-natal foram realizados em ratos e coelhos utilizando-se cloridrato de betaxolol por via oral. Houve evidência de perda pós-implantação, relacionada à droga, em coelhos e ratos com doses acima de 12 mg/kg e 128 mg/kg, respectivamente.

Entretanto, o cloridrato de betaxolol não demonstrou ser teratogênico e não ocorreram outros efeitos adversos na reprodução com doses subtóxicas. Não há estudos adequados e bem controlados do cloridrato de betaxolol em mulheres grávidas. PRESMIN® Solução Oftálmica deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

LACTANTES: Não se sabe se o cloridrato de betaxolol é excretado no leite humano. Devido ao fato de muitas drogas serem excretadas no leite materno, devem se ter cautela quando administrar PRESMIN® Solução Oftálmica à mulheres lactantes.

CRIANÇAS: A segurança e a eficácia do uso em crianças não foram determinadas.

IDOSOS: Não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre pacientes jovens e idosos.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pacientes que estejam em tratamento com agentes bloqueadores beta-adrenérgicos por via oral e PRESMIN® Solução Oftálmica devem ser observados quanto ao potencial efeito aditivo, tanto na pressão intraocular como nos efeitos sistêmicos comuns aos betabloqueadores. Recomenda-se cuidadosa observação do paciente quando se administra um betabloqueador a pacientes em tratamento com drogas depletoras de catecolaminas, tais como a reserpina, por causa de possíveis efeitos aditivos e produção de hipotensão e/ou bradicardia. Betaxolol é um agente bloqueador adrenérgico, portanto, deve-se ter cautela nos pacientes que usam concomitantemente drogas psicotrópicas adrenérgicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o frasco de PRESMIN® Solução Oftálmica em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C. A validade do produto 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 28 dias.** PRESMIN® Solução Oftálmica é uma solução de aparência límpida e incolor. **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada é de 1 a 2 gotas de PRESMIN® Solução Oftálmica no(s) olho(s) afetado(s) 2 vezes por dia. Em alguns pacientes, a resposta de redução da pressão intraocular ao PRESMIN® Solução Oftálmica pode requerer algumas semanas para estabilizar-se. Como acontece ao se administrar uma medicação nova, recomenda-se o acompanhamento cuidadoso dos pacientes.

Se a pressão intraocular do paciente não estiver adequadamente controlada com este tratamento, pode-se instituir terapêutica concomitante com pilocarpina, outros mióticos, epinefrina ou inibidores da anidrase carbônica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação de PRESMIN®. As seguintes reações adversas são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), ou muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Distúrbios psiquiátricos	<i>Raro:</i> ansiedade
Distúrbios no Sistema Nervoso	<i>Comum:</i> dor de cabeça <i>Raro:</i> síncope
Doenças oculares	<i>Muito comum:</i> desconforto nos olhos <i>Comum:</i> visão borrada e aumento de lágrimas <i>Incomum:</i> úlcera de córnea e inflamação da córnea, conjuntivite, inflamação nas pálpebras, deficiência visual, sensibilidade a luz, dor nos olhos, olho seco, vistas cansadas, contração involuntária da pálpebra, coceira nos olhos, secreção ocular, crosta na margem das pálpebras, inflamação nos olhos, irritação nos olhos, doenças na conjuntiva, inchaço na conjuntiva e vermelhidão nos olhos <i>Raro:</i> catarata
Distúrbios cardíacos	<i>Incomum:</i> diminuição ou aumento dos batimentos cardíacos
Distúrbios vasculares	<i>Raro:</i> hipotensão (pressão sanguínea baixa)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Incomum:</i> asma, dificuldade para respirar, rinite <i>Raro:</i> tosse e rinorreia (corrimento excessivo de muco nasal)
Doenças gastrointestinais	<i>Incomum:</i> náusea <i>Raro:</i> diminuição do senso do paladar
Doenças na pele e tecidos subcutâneos	<i>Raro:</i> dermatite (alergias na pele), manchas na pele
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<i>Raro:</i> diminuição da libido (apetite sexual)

Outras reações adversas identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte (as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis):

Distúrbios do Sistema imunológico	hipersensibilidade (alergias)
Distúrbios psiquiátricos	insônia, depressão
Distúrbios no Sistema Nervoso	tontura
Doenças oculares	vermelhidão da pálpebra
Distúrbios cardíacos	arritmia
Doenças na pele e tecidos subcutâneos	queda de cabelo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	fraqueza

Em caso 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 existem informações disponíveis sobre a superdose em humanos. A DL50 oral da droga varia de 350 – 920 mg/kg em camundongos e 860 – 1050 mg/kg em ratos. Os sintomas que podem ocorrer com a superdose de agentes bloqueadores do receptor beta-1-adrenérgico, administrados por via sistêmica, são bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca aguda e broncoespasmo. Na ocorrência de uma superdose tópica de PRESMIN® Solução Oftálmica lavar os olhos com água corrente morna. **Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. ANVISA/MS - 1.1725.0032

Farm. Resp.: Janaina A. S. Roberto
CRF-SP nº 27.185

Fabricado por: LATINO FARMA Indústrias Farmacêuticas Ltda.

Rua Dr. Tomás Sepe, 489
Jardim da Glória, Cotia - SP
CNPJ: 60.084.456/0001-09
Indústria Brasileira
SAC (11) 4702-5322
sac@latinofarma.com.br



Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12					Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Adequação a RDC 58/14	VP/VPS	5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS GOT 5 ML