



LATISSE[®]

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Solução Tópica Estéril

bimatoprost 0,03%

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



Latisse®
bimatoprost 0,03%

APRESENTAÇÕES

Solução Tópica Estérel

Caixa composta de frasco plástico conta-gotas contendo 5 ml de solução tópica estérel de bimatoprost (0,3 mg/ml) acompanhado de 100 aplicadores estéreis descartáveis, de uso único.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA CUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ml (36 gotas) contém: 0,3 mg de bimatoprost (0,0083 mg/ gota).

Veículo: cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, ácido cítrico monoidratado, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio para ajuste de pH e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LATISSE® é um análogo da prostaglandina indicado para o tratamento de hipotricose palpebral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A solução de LATISSE® foi avaliada quanto aos seus efeitos sobre a melhora global ou restauração das características naturais dos cílios em um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos, controlado com o veículo da solução, incluindo 278 pacientes adultos que foram tratados durante 4 meses. O parâmetro principal de avaliação da eficácia dos resultados finais deste estudo foi a melhora global das características naturais dos cílios, medida com pelo menos 1 grau de aumento na escala de 4 pontos de Avaliação Global dos Cílios (AGC) obtida ao final do período de tratamento (16ª semana) e comparada com a avaliação basal antes do início do tratamento. Os resultados mostraram que LATISSE® foi mais eficaz que o veículo (placebo) conforme verificado pelo escore da escala AGC, com diferenças estatisticamente significativas observadas na 8ª semana, 12ª semana e 16ª semana de tratamento. [parâmetro principal de resultados finais]

Tabela 1. Número (%) de indivíduos com pelo menos 1 grau de aumento na escala de Avaliação Global dos Cílios (AGC) na avaliação final (16ª semana de tratamento) em relação à avaliação basal (admissão)

SEMANA	LATISSE® N = 137 N(%)	Veículo N = 141 N(%)
1	7 (5%)	3 (2%)
4	20 (15%)	11 (8%)
8	69 (50%)	21 (15%)
12	95 (69%)	28 (20%)
16	107 (78%)	26 (18%)
20	103 (79%)	27 (21%)

Neste estudo, os pacientes também foram avaliados quanto ao efeito da solução de LATISSE® sobre o comprimento, espessura e escurecimento dos cílios. A melhora do crescimento dos cílios em relação à avaliação basal que foi medida por análise de imagem digital de avaliação de comprimento, abundância / espessura e escurecimento dos cílios, foi estatística e significativamente mais pronunciada no grupo tratado com a bimatoprostina nas semanas 8, 12 e 16 em comparação aos pacientes que receberam apenas o veículo da solução.

Tabela 2.

Parâmetro de resultado final de eficácia na 16ª semana (alteração média em relação à avaliação basal)	LATISSE®	Veículo
Crescimento dos cílios (comprimento) (mm; % de aumento)	N = 147 1,4; 25%	N = 141 0,1; 2%
Abundância / espessura dos cílios (mm ² ; % de aumento)	N = 136 0,7; 106%	N = 140 0,1; 12%
Escurecimento dos cílios (intensidade*; % de aumento no escurecimento)	N = 135 -20,2; -18%	N = 138 -3,6; -3%

* um valor negativo é representativo de escurecimento dos cílios.

Após um período de tratamento de 16 semanas, seguiu-se um período de 4 semanas pós-tratamento, durante o qual os efeitos da bimatoprostina começaram a retornar aos valores basais. É esperado que o



efeito da bimatoprosta sobre os cílios desapareça após descontinuação do tratamento por período mais longo.

Smith SR, Gait J, Lovejoy T, Weng E. A multicenter, double-masked, randomized, parallel study assessing the safety and efficacy of once-daily application of bimatoprost solution compared to vehicle in increasing overall eyelash prominence. Phase 3 Study Report 192024-032 Dated May 19, 2008. Data on file Allergan.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

LATISSE[®] é uma solução oftálmica cujo princípio ativo é a bimatoprosta, prostamida que é um análogo sintético da prostaglandina $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$). Embora o mecanismo de ação exato seja desconhecido, considera-se que o crescimento dos cílios ocorre por aumento da porcentagem de unidades ciliares e aumento da duração da regeneração tissular ou fase de crescimento dos cílios.

Farmacocinética

Absorção: Após instilação de uma gota de bimatoprosta solução oftálmica a 0,03%, uma vez ao dia, em ambos os olhos (córnea e/ou saco conjuntival) de 15 voluntários saudáveis, durante duas semanas, as concentrações sanguíneas máximas foram atingidas dentro de 10 minutos após a administração e estavam abaixo do limite inferior de detecção (0,025 ng/ml) na maioria dos indivíduos dentro de 1,5 hora após a administração. Os valores médios da $C_{máx}$ e da $AUC_{0-24horas}$ 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: Depois de atingir a circulação sistêmica, a bimatoprosta é a principal substância circulante no sangue. A bimatoprosta sofre oxidação, n-desetilção e glucoronidação para formar uma variedade de metabólitos.

Eliminação: Após uma dose intravenosa de bimatoprosta marcada radioativamente (3,12 mcg/kg) a seis voluntários saudáveis, a concentração sanguínea máxima da droga inalterada foi de 12,2ng/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.



Carcinogênese, mutagênese e alterações da fertilidade

A bimatoprost não foi carcinogênica tanto em camundongos quanto em ratos tratados durante 104 semanas, por via oral (gavagem) com doses até 2 mg/kg/dia e 1mg/kg/dia, respectivamente (aproximadamente 192 e 291 vezes maiores que a dose recomendada correspondente à exposição humana com base nos níveis da ASC após administração tópica na córnea e/ou saco conjuntival, respectivamente).

A bimatoprost não foi mutagênica ou clastogênica no teste de Ames, no teste de linfoma em camundongo, ou no teste micronuclear *in vivo* em camundongos.

A bimatoprost não altera a fertilidade masculina ou feminina em ratos com doses de até 0,6mg/kg/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LATISSE[®] é contraindicado em indivíduos com hipersensibilidade a bimatoprost ou aos outros componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

LATISSE[®] se destina exclusivamente para **aplicação sobre a pele das margens das pálpebras superiores, nas bases dos cílios. NÃO DEVE SER APLICADO** na pálpebra inferior.

Precauções:

- **Contaminação da solução ou dos aplicadores de LATISSE[®]**: o frasco de LATISSE[®] deve ser mantido intacto durante o uso. É importante utilizar a solução de LATISSE[®] de acordo com as instruções, colocando uma gota da solução no aplicador de uso único por olho. Não deve ser permitido que a ponta do frasco entre em contato com qualquer outra superfície, para evitar contaminação. Os aplicadores estéreis incluídos na embalagem do produto devem ser utilizados uma única vez apenas (em um dos olhos) e em seguida devem ser descartados, uma vez que a reutilização do aplicador aumenta o potencial para contaminação e infecções.

Há relatos de ceratite bacteriana associada com o uso de recipientes de múltiplo uso de produtos de uso tópico oftálmico. Estes recipientes foram inadvertidamente contaminados pelos pacientes que, na maioria dos casos, tinham uma doença ocular concomitante. Pacientes com ruptura da superfície do epitélio ocular possuem maior risco de desenvolverem ceratite bacteriana. Os pacientes devem ser orientados a não encostar a ponta do frasco nos olhos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação da solução.

- **Efeitos sobre a pressão intraocular**: LATISSE[®] pode reduzir a pressão intraocular (PIO), principalmente se entrar em contato com os olhos de pacientes com pressão intraocular elevada. Em



estudos clínicos, em pacientes com ou sem PIO elevada, Latisse® reduziu a PIO; entretanto, a magnitude da redução não foi motivo de preocupação clínica. Em estudos sobre o emprego da bimatoprost a 0,03% no tratamento da hipertensão ocular, foi demonstrado que a exposição do olho a mais do que uma dose de bimatoprost ao dia pode diminuir o efeito redutor da pressão intraocular. Em pacientes que utilizam a bimatoprost ou outros análogos da prostaglandina para o tratamento da pressão intraocular elevada, o uso concomitante de Latisse® pode interferir com a redução da PIO desejada. **Pacientes utilizando análogos da prostaglandina, incluindo a bimatoprost, para redução da PIO, devem consultar seu médico e devem ser monitorados com relação a alterações na pressão intraocular.**

- **Pigmentação da pálpebra:** foi relatado que a bimatoprost causa alterações pigmentares (escurecimento) dos tecidos pigmentados periorbitais e dos cílios. É esperado aumento da pigmentação à medida que a bimatoprost é administrada, mas foi relatado que esse aumento é reversível com a descontinuação do tratamento com bimatoprost na maioria dos pacientes.

- **Pigmentação da íris:** foi observada o escurecimento da íris quando a solução de bimatoprost a 0,03% foi aplicada diretamente no olho, podendo causar um efeito permanente. Este potencial pode ser reduzido com o uso adequado do produto (utilização dos aplicadores que acompanham o produto e dose recomendada). A alteração da pigmentação é devida ao conteúdo de melanina aumentado nos melanócitos, e não a um aumento do número de melanócitos. Os efeitos a longo prazo do aumento da pigmentação 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.

- **Crescimento de pelos fora da área de tratamento:** existe a possibilidade de ocorrer crescimento de pelos em áreas onde a solução de Latisse® entra em contato repetido com a superfície cutânea. É importante aplicar a solução apenas na pele da margem da pálpebra superior na base dos cílios utilizando o aplicador estéril que acompanha o frasco da solução, e enxugar cuidadosamente qualquer excesso de Latisse® na margem palpebral para evitar que a solução escorra pelo rosto ou outras áreas.

- **Inflamação intraocular:** Latisse® em solução deve ser utilizado com cautela em pacientes com inflamação ativa intraocular (por exemplo, uveíte) porque a inflamação pode ser exacerbada.

- **Edema macular:** a ocorrência de edema macular, incluindo edema macular cistóide foi relatada durante o tratamento com bimatoprost solução oftálmica a 0,03% em pacientes com PIO elevada. Latisse® deve ser utilizado com cautela em pacientes afácicos, em pacientes pseudoafácicos com cápsula do cristalino posterior lacerada, ou em pacientes com conhecidos fatores de risco para edema



macular (por exemplo, cirurgia intraocular, oclusão da veia da retina, doença inflamatória ocular e retinopatia diabética).

Gestação e Lactação

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

Não foram realizados estudos controlados sobre a administração da bimatoprost em solução oftálmica a 0,03% em gestantes. Considerando que os estudos sobre toxicidade reprodutiva em animais nem sempre são indicativos de resposta humana, LATISSE[®] apenas deve ser utilizado em gestantes se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Lactação

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

Pacientes pediátricos

O uso em pacientes pediátricos não foi avaliado e portanto o uso de LATISSE[®] 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

LATISSE[®] 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 e ocasionar descoloração das mesmas. Por este motivo, os pacientes devem ser instruídos a retirar as lentes antes da aplicação de LATISSE[®] e aguardar pelo menos 15 minutos para recolocá-las.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Assim como outros medicamentos, caso ocorra visão borrada transitória após a aplicação, o paciente deve esperar o desaparecimento destes sintomas antes de dirigir 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, não são previstas interações medicamentosas em humanos e não são conhecidas incompatibilidades.

Em pacientes que utilizam a bimatoprost ou outros análogos da prostaglandina para o tratamento da pressão intraocular elevada, o uso concomitante de LATISSE[®] pode interferir com a redução da PIO desejada. (ver **Advertências**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LATISSE[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) não necessitando refrigeração.

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 85 dias.

LATISSE[®] é uma solução límpida e incolor, embalada em frasco acompanhado aplicadores estéreis descartáveis, de uso único.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

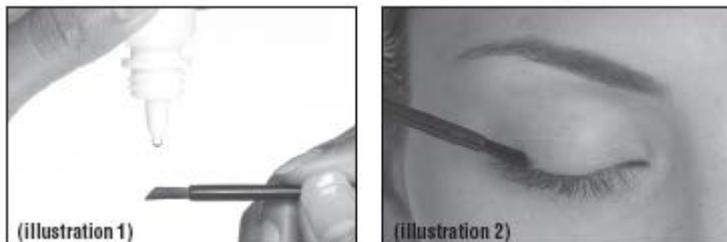
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Manuseio e aplicação: o paciente deve ser orientado a retirar as lentes de contato, se usá-las, remover produtos cosméticos e lavar bem o rosto, principalmente a região dos olhos antes de aplicar o produto nas pálpebras.

LATISSE[®] deve ser aplicado uma vez, à noite, antes de deitar exclusivamente na pele da pálpebra superior, na base dos cílios (onde os cílios estão em contato com a pele) com intervalo de aproximadamente 24 horas entre as doses. Não aplicar a solução na linha ciliar inferior (ver **Advertências e Precauções**)

- O paciente deve posicionar o aplicador horizontalmente e colocar uma gota de LATISSE[®] na parte do aplicador mais próxima da ponta, mas não na própria ponta. Veja a figura 1.
- Então, o paciente deve arrastar cuidadosamente o aplicador sobre a pele da margem da pálpebra superior na base dos cílios (onde os cílios estão em contato com a pele), a partir da parte interna da linha dos cílios (próxima do nariz) em direção à parte lateral (na direção da orelha) – veja na figura 2.



A margem da pálpebra superior na área de crescimento dos cílios deve ficar discretamente úmida, sem líquido escoando. Qualquer excesso de solução que escorrer para fora da margem palpebral superior deve ser enxugado com uma gaze ou outro material absorvente. O aplicador deve ser descartado após o uso. Repetir o procedimento na pálpebra do outro olho utilizando um novo aplicador.

A dose não deve exceder a uma dose única diária, pois foi demonstrado que administração mais frequente não proporciona aumento adicional do crescimento dos cílios e pode causar alterações da pigmentação dos tecidos pigmentados periorbitais.

NÃO APLIQUE A SOLUÇÃO DENTRO DO OLHO, NEM NA PÁLPEBRA INFERIOR.

Aplicações adicionais do produto não aumentam o crescimento dos cílios.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes informações se baseiam em resultados de um estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos, controlado com o veículo da solução, incluindo 278 pacientes adultos tratados durante quatro meses.

As reações adversas oculares relatadas com LATISSE[®] por ordem de frequência foram:

Reação comum (>1/100 e <1/10): prurido ocular, hiperemia conjuntival, irritação ocular, eritema palpebral, hiperpigmentação da pele, escurecimento da cor dos olhos.

Outras reações adversas relatadas após a comercialização de LATISSE[®] foram: blefarite, aprofundamento do sulco palpebral (enoftalmite), olho seco, secreção ocular, dor ocular, edema ocular, edema palpebral, irritação palpebral, dor palpebral, prurido palpebral, sensação de corpo estranho nos olhos, hiperpigmentação da íris, aumento do lacrimejamento, visão borrada, hipersensibilidade no local da aplicação, dor de cabeça, crescimento anormal de pelos, sensação de ardor palpebral, pele seca da região palpebral e/ou periocular, eritema periorbital, madarose (perda temporária de alguns cílios), tricurxe (quebra dos cílios), rash (incluindo rash macular, eritematoso e prurítico, limitado à região dos cílios e periorbital) e descoloração da pele (periorbital).

As reações adversas relatadas para a bimatoprost 0,03% no uso oftálmico (córnea e/ou saco conjuntival) para a redução da pressão intraocular incluem:



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 puntacta, 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, formação de crostas na margem palpebral, erosão na córnea, edema palpebral, meibomianite (inflamação na glândula sebácea localizada na pálpebra), opacificação e hirsutismo.

ATENÇÃO: Todas as reações adversas observadas no uso oftálmico podem ocorrer com uso tópico, visto que existe o risco de LATTISSE® entrar em contato com a córnea.

Atenção: este produto é um medicamento novo 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 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 de LUMIGAN® (na concentração de 0,03%) para uma criança de 10Kg.

Se uma superdose ocorrer com LATTISSE®, o tratamento deve ser sintomático.

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

Reg. ANVISA/MS – 1.0147.0177

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Fabricado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Guarulhos, São Paulo

Indústria Brasileira

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

SAC: 0800-14-4077

Discagem Direta Gratuita



Papel Reciclável

© 2016 Allergan. Todos os direitos reservados.

Todas as marcas registradas são de propriedade de seus respectivos donos.

CCDS V 9.0 – May 2015 – V. RA02_16

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
28/06/2013	0520162/13-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Alteração de informações relacionadas aos dizeres legais quanto ao nome do Responsável Técnico e Nº de CRF Adequação da bula conforme “ <i>Company core Data Sheet</i> ” versão 7.0	VP1 e VPS1	0,3 MG/ML SOL TOP 1 FR PLAS OPC GOT X 3 ML + 6 BAND 10 APLIC ESTÉRIL + CX 0,3 MG/ML SOL TOP 1 FR PLAS OPC GOT X 3 ML + 6 BAND 10 APLIC ESTÉRIL + 2 CX 0,3 MG/ML SOL TOP 1 FR PLAS OPC GOT X 5 ML + 10 BAND 10 APLIC ESTÉRIL + CX
17/02/2015	n/a	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação da bula conforme “ <i>Company core Data Sheet</i> ” versão 9.0 *Bula Paciente: 8. Quais os males que este medicamento pode causar? *Bula Profissional 9. Reações Adversas	VP2 e VPS2	0,3 MG/ML SOL TOP 1 FR PLAS OPC GOT X 3 ML + 6 BAND 10 APLIC ESTÉRIL + CX 0,3 MG/ML SOL TOP 1 FR PLAS OPC GOT X 3 ML + 6 BAND 10 APLIC ESTÉRIL + 2 CX 0,3 MG/ML SOL TOP 1 FR PLAS OPC GOT X 5 ML + 10 BAND 10 APLIC ESTÉRIL + CX