

**BESIVANCE<sup>®</sup>**

BL Indústria Ótica Ltda.

Suspensão Oftálmica

6 mg/mL

## BESIVANCE®

cloridrato de besifloxacino

### APRESENTAÇÕES

Suspensão oftálmica estéril 0,6% (6mg/mL): frasco gotejador com 5 mL.

### USO TÓPICO OFTÁLMICO

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

### COMPOSIÇÃO:

Cada mL de suspensão oftálmica estéril de BESIVANCE® contém 6,63 mg de cloridrato de besifloxacino equivalente a 6 mg de besifloxacino base.

**Excipientes:** cloreto de benzalcônio, policarbofila, manitol, poloxâmer, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, hidróxido de sódio e água. Cada mL de BESIVANCE® contém aproximadamente 31 gotas e cada gota contém aproximadamente 0,19 mg de cloridrato de besifloxacino.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

BESIVANCE® (cloridrato de besifloxacino) suspensão oftálmica 0,6% é indicado para o tratamento de conjuntivite bacteriana causada por isolados suscetíveis das bactérias a seguir:

CDC corineforme grupo G

*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*\* *Corynebacterium striatum*\*

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella lacunata*\*

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis*

*Staphylococcus hominis*\*

*Staphylococcus lugdunensis*\*

Grupo *Streptococcus mitis*

*Streptococcus oralis*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus salivarius*\*

\*A eficácia para estes micro-organismo foi estudada em menos de 10 infecções.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo clínico randomizado, duplo-mascarado, controlado com veículo, multicêntrico, no qual os pacientes entre 1 – 98 anos receberam doses 3 vezes ao dia por 5 dias, BESIVANCE® foi superior ao seu veículo em pacientes com conjuntivite bacteriana. Foi alcançada resolução clínica em 45% (90/198) para o grupo tratado com BESIVANCE® versus 33% (63/191) para o grupo tratado com o veículo (diferença de 12%, 95% IC 3% - 22%). Resultados microbiológicos demonstraram uma taxa de erradicação estatisticamente significativa para elementos patogênicos causadores de 91% (181/198) para o grupo tratado com BESIVANCE® versus 60% (114/191) para o grupo tratado com o veículo (diferença de 31%, 95% IC 23% - 40%). A erradicação microbiológica nem sempre é correlacionada ao resultado clínico em estudos anti-infecciosos.

O intervalo de CIM, valores de CIM50 e CIM90 para os principais patógenos para o besifloxacino é fornecido a seguir:

Tabela 1 – Distribuição de CIM determinado para os principais patógenos isolados no ponto de referência (visita 1) – estudo olho espécies-específico – mITT como tratado

Organismo	Fenótipo	N =	CIM (µg/mL)	CIM para besifloxacino <sup>1</sup>
CDC coryneform group G	Todos	29	Intervalo CIM50 CIM90	0.008 – 2 0.015 0.125
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Todos	8	Intervalo CIM50 CIM90	0.015 – 0.25 0.25 --
<i>Corynebacterium striatum</i>	Todos	8	Intervalo CIM50 CIM90	0.015 – 0.25 0.015 --
<i>Haemophilus influenzae</i>	Todos	344	Intervalo CIM50 CIM90	0.008 – 0.5 0.03 0.06
<i>Moraxella lacunata</i> <sup>2</sup>	Todos	9	Intervalo CIM50 CIM90	-- -- --
<i>Staphylococcus aureus</i>	MSSA-CS	144	Intervalo CIM50 CIM90	0.008 – 1 0.03 0.06
<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA-CS	9	Intervalo CIM50 CIM90	0.03 – 0.06 0.06 --
<i>Staphylococcus aureus</i>	MSSA-CR	17	Intervalo CIM50 CIM90	0.125 – 2 0.5 2
<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA-CR	17	Intervalo CIM50 CIM90	0.125 – 8 0.5 4
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nenhum	3	Intervalo CIM50 CIM90	0.06 – 0.06 -- --
<i>Staphylococcus aureus</i>	Todos	190	Intervalo CIM50 CIM90	0.008 – 8 0.03 0.5

<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MSSE-CS	50	Intervalo CIM50 CIM90	0.03 – 0.25 0.06 0.06
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MRSE-CS	27	Intervalo CIM50 CIM90	0.03 – 0.06 0.06 0.06
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MSSE-CR	10	Intervalo CIM50 CIM90	0.5 – 2 0.5 1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MRSE-CR	24	Intervalo CIM50 CIM90	0.25 – 4 0.5 4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Nenhum	0	Intervalo CIM50 CIM90	-- -- --
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Todos	111	Intervalo CIM50 CIM90	0.03 – 4 0.06 0.5
<i>Staphylococcus hominis</i>	Todos	9	Intervalo CIM50 CIM90	0.03 – 0.5 0.06 --
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Todos	8	Intervalo CIM50 CIM90	0.06 – 0.5 0.125 --
<i>Streptococcus mitis</i> group	Todos	45	Intervalo CIM50 CIM90	0.03 – 1 0.125 0.25
<i>Streptococcus oralis</i>	Todos	18	Intervalo CIM50 CIM90	0.015 – 0.25 0.125 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Todos	302	Intervalo CIM50 CIM90	0.03 – 0.25 0.06 0.125
<i>Streptococcus salivarius</i>	Todos	9	Intervalo CIM50 CIM90	0.06 – 0.25 0.125 --

<sup>1</sup> Valores de CIM50 foram calculados somente quando o número de isolados era acima de 5; Valores de CIM90 foram calculados somente quando o número de isolados era acima de 10 ou mais.

<sup>2</sup> Nenhum valor de CIM pôde ser determinado.

Os endpoints primários de eficácia de resolução clínica e erradicação microbiana (nas Visitas 2 e 3) foram analisados para todos os olhos do estudo (dos estudos controlados com veículo: 373 e 433) dentro da população de estudo especificada, bem como por sexo (Homens/Mulheres), raça (Branco/Asiáticos/Negros ou Afro-Americanos/Outros), etnia (Hispanicos/Não-Hispanicos e Não-Latinos) e Idade (< 2 anos, 2 – 19 anos, 20 – 59 anos e 60 anos ou mais).

## RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS TRÊS ESTUDOS CLÍNICOS PIVOTAIS

	Estudos 373 e 433 (dados integrados)		Estudo 434	
	Besivance (N = 259)	Veículo (N = 249)	Besivance (N = 255)	Vigamox (N = 278)
<b>EFICÁCIA na visita 2* no estudo de olho – população mITT**</b>				
<b>Resolução Clínica</b> (Pacientes perdidos ou descontinuados contados como não)				
<b>Sim</b>	104 (40.2%)	71 (28.5%)	149 (58.4%)	165 (59.4%)
<b>Não</b>	155 (59.8%)	178 (71.5%)	106 (41.6%)	113 (40.6%)
<b>p-valor para comparação de tratamentos<sup>1</sup></b>	0.0046		0.6838	
<b>95% IC para diferença<sup>2</sup></b>	(3.35%, 19.93%)		(- 9.30%, 7.46%)	
<b>Erradicação Microbiana</b> (Pacientes perdidos ou descontinuados contados como não)				
<b>Sim</b>	236 (91.1%)	142 (57%)	241 (94.5%)	250 (89.9%)
<b>Não</b>	23 (8.9%)	107 (43%)	14 (5.5%)	28 (10.1%)
<b>p-valor para comparação de tratamentos<sup>1</sup></b>	< 0.0001		0.0183	
<b>95% IC para diferença<sup>2</sup></b>	(26.48%, 41.70%)		(- 0.01%, 9.17%)	
<b>SEGURANÇA (estudos 373, 433 e 434)</b>	<b>Besivance</b> (N = 1192)	<b>Veículo</b> (N = 616)	<b>Vigamox</b> (N = 579)	
Número de pacientes tratados			N <sup>3</sup> = 855	
Número de olhos tratados	N <sup>3</sup> = 1810	N <sup>3</sup> = 961		
<b>Eventos adversos emergente do tratamento</b> (EAs) Número de EAs ocorridos em ≥ 1% dos casos em ambos grupos de tratamento				
<b>EAs não oculares</b>				
<b>Cefaléia</b> (número de pacientes)	21 (1.8%)	11 (1.8%)	9 (1.6%)	
<b>EAs oculares</b> (número de olhos em ambos os grupos de tratamento)				
<b>Conjuntivite</b>	47 (2.6%)	41 (4.3%)	33 (3.9%)	
<b>Visão embaçada</b>	38 (2.1%)	39 (4.1%)	4 (0.5%)	
<b>Conjuntivite bacteriana</b>	32 (1.8%)	27 (2.8%)	22 (2.6%)	
<b>Irritação ocular</b>	26 (1.4%)	27 (2.8%)	12 (1.4%)	
<b>Dor ocular</b>	28 (1.5%)	17 (1.8%)	9 (1.1%)	
<b>Prurido ocular</b>	18 (1%)	18 (1.9%)	3 (0.4%)	

\* Visita 2 é o Dia 4 (± 1 dia) para o Estudo 373 e Dia 5 (± 1 dia) para os Estudos 433 e 434

\*\* população a ser tratada modificada: olhos com níveis bacterianos no ou acima dos limites normais

<sup>1</sup> p-valor do teste de Cochran-Mantel-Haenzel estratificado por centro

<sup>2</sup> CI: intervalo de confiança para a diferença calculada como Besivance menos comparador

<sup>3</sup> N = todos os olhos tratados

## Sexo

As taxas de resolução clínica na Visita 2 tenderam a ser discretamente menores para homens do que mulheres no grupo de tratamento oftalmológico de besifloxacino suspensão e discretamente maiores para homens do que mulheres no grupo de tratamento com veículo. Nas Visitas 2 e 3, a diferença nas taxas de resolução clínica entre os grupos de tratamento de besifloxacino suspensão oftálmica e de veículo foi estatisticamente significativa para mulheres (CMH  $p < 0,0175$ , qui-quadrado exato de Pearson  $p < 0,0053$ ). Para homens, no entanto, a diferença nas taxas de resolução clínica entre os grupos de tratamento besifloxacino suspensão oftálmica e de veículo foi estatisticamente significativa apenas na Visita 3 (CMH  $p = 0,0060$ , qui-quadrado exato de Pearson  $p < 0,0053 = 0,0257$ ). O exame post-hoc das diferenças de tratamento por sexo, dentro de cada estudo, revela que a falta de diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para homens na Visita 2 na integração é conduzida pelos resultados do Estudo 373. As taxas de erradicação microbiana foram significativamente maiores nos grupos de tratamento de besifloxacino suspensão oftálmica tanto para homens como para mulheres na Visita 2 e na Visita 3, e foram semelhantes às da população mITT "conforme randomizados".

## Idade

As taxas de resolução clínica nestes estudos tenderam a ser maiores nas faixas etárias mais jovens, tanto na Visita 2 como na Visita 3 para ambos os grupos de tratamento de besifloxacino suspensão oftálmica e de veículo. Em geral, as diferenças de tratamento das taxas de resolução clínica dentro de cada faixa etária foram semelhantes às globais, com taxas do grupo besifloxacino suspensão oftálmica maiores que as do veículo, com exceção da Visita 2 na faixa etária  $> 60$  anos, onde as taxas de resolução clínica foram baixas no global.

As taxas de erradicação microbiana, por outro lado, tenderam a ser maiores nas faixas etárias mais altas. Em geral, as diferenças de tratamento das taxas de erradicação microbiana dentro de cada faixa etária foram semelhantes às globais, com taxas do besifloxacino suspensão oftálmica maiores que as do veículo.

## Raça/Etnia

Devido aos pequenos tamanhos das amostras, a comparação estatística dentro dos grupos de raça além do grupo de "Branços" não tem poder suficiente para ser conclusiva. Na Visita 2, as taxas de resolução clínica para 'Negros ou Afro-Americanos' foram consistentes com as taxas observadas para as da população global mITT "conforme randomizados". Na Visita 3, as taxas de resolução clínica para este subgrupo foram aproximadamente 10% menores no grupo de tratamento de besifloxacino suspensão oftálmica e aproximadamente 15% maiores no grupo de tratamento do veículo do que para a população global mITT "conforme randomizados". As taxas de erradicação microbiana no grupo de raça 'Negros ou Afro-Americanos' foram altas, com maiores taxas para o besifloxacino suspensão oftálmica do que para o veículo, tanto na Visita 2 como na Visita 3 e não seguem a mesma tendência observada para resolução clínica. Para os indivíduos que relataram a raça como "Outros", as taxas de erradicação microbiana na Visita 2 foram discretamente menores em ambos os grupos de tratamento quando comparadas às da população global mITT "conforme randomizados", embora a diferença entre os grupos de tratamento tenha permanecido consistente com a global.

Para o grupo étnico "Hispanicos e Latinos", as taxas de resolução clínica na Visita 3 foram discretamente maiores em ambos os grupos de tratamento quando comparadas às da população global mITT "conforme randomizados", embora a diferença entre os grupos de tratamento tenha se mantido consistente com a global. Nenhuma outra diferença significativa tenha sido observada tanto para taxas de resolução clínica como para taxas de erradicação microbiana para raça ou etnia.

"Estudos de longo prazo em animais para determinar o potencial carcinogênico do besifloxacino não foram conduzidos"

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O besifloxacino é um antibacteriano do tipo fluoroquinolona.

### Farmacocinética

Concentrações plasmáticas de besifloxacino foram medidas em pacientes adultos com suspeita de conjuntivite bacteriana que receberam BESIVANCE® bilateralmente três vezes ao dia (total de 16 doses). Após a primeira e a última dose, a concentração plasmática máxima de besifloxacino em cada paciente foi inferior a 1,3 ng/mL. O  $C_{max}$  médio de besifloxacino foi de 0,37 ng/mL no dia 1 e 0,43 ng/mL no dia 6. A meia-vida de eliminação da besifloxacino no plasma após dosagem múltipla foi estimada em 7 horas.

Sumário dos parâmetros de farmacocinética do besifloxacino após administração tópica ocular em humanos.

Tecido	Regime de dose/dia do estudo	$C_{max}$	$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>(0-t)</sub>
Plasma <sup>1</sup>	0.6% três vezes ao dia Dia 1	0.37 ± 0.27 ng/mL	4.3 ± 2.2	AUC <sub>(0-6)</sub> 1.45 ± 0.87 ng*h/mL
	0.6% três vezes ao dia Dia 6 <sup>2</sup>	0.43 ± 0.30 ng/mL	6.8 ± 2.1	AUC <sub>(0-6)</sub> 1.95 ± 1.31 ng*h/mL AUC <sub>(0-12)</sub> 3.21 ± 2.50 ng*h/mL
Lágrimas <sup>3</sup>	0.6% uma vez ao dia Dia 1	610 ± 540 µg/g	3.4	AUC <sub>(0-24)</sub> 1232 µg*h/g

<sup>1</sup> Dados dos pacientes diagnosticados clinicamente com conjuntivite bacteriana bilateral.

<sup>2</sup> Pacientes que receberam 3 doses por dia por 5 dias e uma dose única no dia 6 (16 doses no total).

<sup>3</sup> Doses dos voluntários saudáveis; os valores representam dados da população Full Analysis Set (FAS).

### Microbiologia

O besifloxacino é uma 8-cloro fluoroquinolona com um grupo ciclopropílico N-1. O composto possui atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, devido à inibição de ambas DNA girase e topoisomerase IV bacterianas. A DNA girase é uma enzima essencial necessária para replicação, transcrição e reparo do DNA bacteriano. A topoisomerase IV é uma enzima essencial necessária para partição do DNA cromossômico durante a divisão celular bacteriana. O besifloxacino é bactericida em concentrações mínimas de bactericida (CMBs) geralmente até uma diluição das concentrações mínimas inibitórias (CMIs).

O mecanismo de ação das fluoroquinolonas, inclusive o besifloxacino, é diferente daquele dos antibióticos aminoglicosídeos, macrólídeos e betalactâmicos. Portanto, o besifloxacino pode ser ativo contra elementos patogênicos resistentes a esses antibióticos e estes últimos podem ser ativos contra elementos patogênicos resistentes ao besifloxacino. Estudos *in vitro* demonstraram resistência cruzada entre o besifloxacino e algumas fluoroquinolonas.

A resistência *in vitro* ao besifloxacino se desenvolve por mutações em várias etapas e ocorre numa frequência geral de  $< 3,3 \times 10^{-10}$  para *Staphylococcus aureus* e  $< 7 \times 10^{-10}$  para *Streptococcus pneumoniae*.

O besifloxacino foi comprovado como ativo contra a maioria dos isolados das bactérias a seguir tanto *in vitro* quanto em infecções conjuntivas tratadas em estudos clínicos:

CDC corineforme grupo G

*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*\*

*Corynebacterium striatum*\*

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella lacunata*\*

*Staphylococcus aureus*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Staphylococcus hominis\**  
*Staphylococcus lugdunensis\**  
Grupo *Streptococcus mitis*  
*Streptococcus oralis*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus salivarius\**

\*A eficácia para este micro-organismo foi estudada em menos de 10 infecções.

Após a instilação do BESIVANCE®, as concentrações mais altas de besifloxacino medidas no fluido lacrimal foram em amostras coletadas após 10 minutos da administração. Os níveis terapêuticos são alcançados nas lágrimas, como confirmado nos estudos clínicos em aproximadamente 90% dos pacientes que tiveram erradicação bacteriana administrando o medicamento por 3 vezes ao dia após 4 a 5 dias.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

BESIVANCE® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao besifloxacino, outras quinolonas ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

BESIVANCE® é somente para uso tópico oftálmico e não deve ser injetado por via subconjuntival, nem deve ser introduzido diretamente na câmara anterior do olho.

**Crescimento de Organismos Resistentes com Uso Prolongado:** Assim como outros antibióticos, o uso prolongado de BESIVANCE® pode resultar em crescimento excessivo de organismos não sensíveis, inclusive fungos. Caso ocorra superinfecção, o uso do medicamento deve ser interrompido e deve ser instituída terapia alternativa.

**Usuários de lentes de contato:** Os pacientes não devem usar lentes de contato se apresentarem sinais ou sintomas de conjuntivite bacteriana ou durante o tratamento com BESIVANCE®.

**Gravidez e lactação:** BESIVANCE® enquadra-se na categoria C de risco de gravidez.

Uma vez que não foram realizados estudo bem controlados em grávidas, Besivance somente deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício justificar o risco para o feto.

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

BESIVANCE® não foi medido no leite humano, embora se possa presumir que ele seja excretado no leite humano. Deve-se ter cautela quando BESIVANCE® for administrado a mulheres que estejam amamentando.

**Uso em crianças:** BESIVANCE® é indicado para crianças a partir de 1 ano de idade. A segurança e eficácia do uso de Besivance em crianças menores de um ano de idade não foram estabelecidas. A eficácia de Besivance no tratamento de conjuntivite bacteriana em pacientes pediátricos acima de um ano de idade foi demonstrada em estudos clínicos controlados.

Não há evidências que a administração oftálmica tenha algum efeito sobre articulações que suportem peso, muito embora a administração sistêmica de algumas quinolonas tenha causado artropatia em animais imaturos.

**Pacientes idosos:** Não foram observadas diferenças gerais na segurança e eficácia entre pacientes idosos e jovens.

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram observadas diferenças gerais na segurança e eficácia entre pacientes idosos e jovens.

Não foram realizados estudos de interações medicamentosas com BESIVANCE®. Não foram observadas interações medicamentosas nos estudos clínicos realizados com BESIVANCE®. Nos estudos clínicos que foram conduzidos com BESIVANCE® não foi observada interação com outros medicamentos, alimentos ou exames laboratoriais. Contudo não foram conduzidos estudos específicos de interação droga-droga.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

BESIVANCE® deve ser armazenado a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e ao abrigo da luz. BESIVANCE® permanece estéril até que o lacre seja rompido. Para evitar contaminação, não toque o conta-gotas em nenhuma superfície. Inverter o frasco fechado e agitar antes de usar. Remover a tampa com o frasco ainda na posição invertida. Após aberto, válido por 28 dias.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

**Número de lote e as datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

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

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

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instilar uma gota de BESIVANCE® no(s) olho(s) afetado(s) 3 vezes ao dia, por 5 dias, podendo ser estendido para 7 dias conforme critério médico.

- Usar BESIVANCE® exclusivamente nos olhos.
- Lavar as mãos cuidadosamente antes de usar BESIVANCE®.
- Não encostar a ponta do frasco gotejador nos olhos, dedos ou qualquer outra superfície para evitar contaminação do frasco.
- Inverta o frasco fechado e agite antes de usar.
- Remover a tampa com o frasco ainda na posição invertida.
- Inclinar a cabeça e, com o frasco invertido, apertá-lo com cuidado para instilar uma gota no(s) olho(s) afetado(s) 3 vezes ao dia, por 5 dias, podendo ser estendido para 7 dias conforme critério médico.
- Fechar bem o frasco depois de usar.

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao BESIVANCE® em aproximadamente 1.000 pacientes entre 1 e 98 anos de idade com sinais e sintomas clínicos de conjuntivite bacteriana.

Reação adversa comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): vermelhidão na conjuntiva foi relatada em aproximadamente 2% dos pacientes. Outras reações adversas relatadas que ocorreram em aproximadamente 1 – 2% dos pacientes incluíram: visão embaçada, dor ocular, irritação ocular, prurido ocular e dor de cabeça. Anafilaxia e hipersensibilidade: Embora a anafilaxia ou outras reações de hipersensibilidade não foram observadas com a administração tópica oftálmica nos estudos clínicos conduzidos para o desenvolvimento do besifloxacino em humanos, o potencial de tais reações devem ser consideradas principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida às fluoroquinolonas. Se alguma reação alérgica ocorrer, BESIVANCE® deve ser interrompido e terapêutica apropriada deve ser administrada conforme indicado clinicamente.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova molécula 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. Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### **10. SUPERDOSE**

Em caso de superdose de BESIVANCE® nos olhos, lavar imediatamente com bastante água. Em caso de contato de BESIVANCE® com a pele, lavar com água e sabão. Em caso de ingestão acidental de BESIVANCE® não induzir vômito. Em caso de inalação acidental de BESIVANCE® não é necessário nenhum tratamento específico.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

##### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Reg. MS. 1.1961.0017.001-1

Farm. Resp.: Patrícia Helena Weber - CRF-RS 11.640

Importado e distribuído por:

BL Indústria Ótica Ltda.

R. Dona Alzira, 139 – Porto Alegre – RS

CNPJ 27.011.022/0001-03 – Indústria Brasileira

**SAC 0800 702 6464**  
**sac@bausch.com**



Fabricado por:

Bausch & Lomb Incorporated.

Tampa, Flórida – EUA

©Bausch & Lomb Incorporated.

BESIVANCE é uma marca registrada da Bausch & Lomb Incorporated ou de suas afiliadas.

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/10/2016**

**Produto:** BESIVANCE®

**Processo de origem:** 25351.578808/2009-65

**ANEXO B**
**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	NA	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Artigos 16 e 40 da RDC 47/09, assim como, ao Artigo 1º da RDC 60/12	VPS	0,6 % SUS OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
24/10/2014	0958111/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS Responsável Técnica	VPS	0,6 % SUS OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
02/12/2015	1048070/15-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS Responsável Técnica	VPS	0,6 % SUS OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
05/10/2016	2359411/16-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Item 9. REAÇÕES ADVERSAS Alteração de frases de alerta	VPS	0,6 % SUS OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
27/11/2020	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO -	-	-	-	-	9 - Reações Adversas	VPS	0,6 % SUS OFT CT FR PLAS OPC

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12							GOT X 5 ML
--	--	---	--	--	--	--	--	--	------------

NA = Não aplicável