

**bimatoprost**

**LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

**solução oftálmica estéril**

**0,3 mg/mL**

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

bimatoprost

"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999".

## APRESENTAÇÕES

Solução oftálmica estéril de 0,3 mg/mL. Embalagens contendo frasco conta-gotas de 3 mL ou 5 mL.

## USO ADULTO

### USO OFTÁLMICO

## COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução oftálmica contém:

bimatoprost\* ..... 0,3 mg  
veículo\*\* q.s.p. .... 1 mL

\*Uma gota da solução contém aproximadamente 9,4 mcg de bimatoprost. Cada 1 mL da solução oftálmica de bimatoprost corresponde a aproximadamente 32 gotas.

\*\* cloreto de benzalcônio, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido cítrico, água para injetáveis.

## II - 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 ou 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 de 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.<sup>1,2,3</sup> 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.<sup>4</sup>

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.<sup>5</sup>

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 beta-bloqueadores, em pacientes com glaucoma ou hipertensão que não foram adequadamente controlados com beta-bloqueadores 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.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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

A bimatoprost é um agente antiglaucomatoso, cujo princípio ativo é a bimatoprost, 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 bimatoprost difere das prostaglandinas, pois não estimula os receptores prostanóides, não é mitogênica, não contrai o útero humano e é eletroquimicamente neutra. A bimatoprost 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 bimatoprost 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  $C_{máx}$  média e a  $AUC_{0-24horas}$  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 bimatoprost se distribui aos tecidos orgânicos atingindo um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 0,67 L/kg. No sangue humano a bimatoprost permanece principalmente no plasma. Aproximadamente 12% da bimatoprost permanece livre.

Metabolismo: A bimatoprost 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 bimatoprost 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 carcinogênica, mutagênica nem clastogênica no teste de Ames, micronucleares e de linfoma de camundongos.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

A bimatoprost é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade a bimatoprost ou qualquer um dos componentes da fórmula do produto.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

#### Advertências

A bimatoprost é um medicamento de uso exclusivamente oftálmico

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 marrom 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 a 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 relatada 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 multidoso) foi aplicado diretamente nos olhos para tratamento da pressão intraocular elevada, a alteração de pigmentação mais reportada foi nos tecidos periorbitais (pálpebra), cílios e íris. Esta pigmentação nos tecidos periorbitais 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 bimatoprost conforme instruído para evitar que a solução escorra pela face ou outras áreas.

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

#### **Precauções**

Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser informados sobre a possibilidade de crescimento dos cílios, pois essa reação foi observada durante o tratamento com análogos da prostaglandina, incluindo bimatoprost.

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 ocular concomitante. Pacientes com ruptura da superfície epitelial ocular possuem maior risco de desenvolver ceratite bacteriana.

A bimatoprost deve ser utilizada com cautela em pacientes com inflamação intraocular ativa (como por exemplo, uveíte), pois a inflamação pode ser exacerbada.

A presença de edema macular, incluindo edema macular cistóide, foi relatada durante o tratamento com solução oftálmica de bimatoprost a 0,03% para pressão intraocular elevada. Portanto, a bimatoprost 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**

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

Não foram realizados estudos adequados e controlados de bimatoprost em gestantes. Considerando que os estudos sobre toxicidade reprodutiva em animais nem sempre são indicativos de resposta humana, bimatoprost apenas deve ser utilizada em gestantes se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

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

Lactação

Não se dispõe de dados a respeito da excreção do bimatoprost no leite humano, mas como os estudos em animais mostraram que a substância é excretada pelo leite e muitos medicamentos também são excretados 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 de bimatoprost não é recomendada em crianças e adolescentes.

#### **Pacientes idosos**

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

#### **Pacientes que utilizam lentes de contato**

A bimatoprost não deve ser aplicada durante o uso de lentes de contato gelatinosas ou hidrofílicas, pois o cloreto de benzalcônio presente na fórmula pode ser absorvido pelas lentes e causar descoloração das lentes de contato gelatinosas ou hidrofílicas. 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 de bimatoprost.

#### **Pacientes que fazem uso de mais de um medicamento oftálmico**

A bimatoprost pode ser utilizada concomitantemente com outros medicamentos oftálmicos para reduzir a pressão intraocular. Se a bimatoprost for utilizada concomitantemente com outros medicamentos de aplicação oftálmica, 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**

Como em qualquer tratamento oftálmico, caso ocorra leve borramento de visão logo após a aplicação, como em qualquer tratamento ocular, o paciente deve ser instruído a 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 instalações oculares (menos de 0,2 ng/mL) de bimatoprost 0,03%, e, que há várias vias enzimáticas envolvidas na sua biotransformação, não são previstas interações medicamentosas em humanos.

Não houve evidências de interação quando bimatoprost foi administrada concomitantemente com outros agentes betabloqueadores.

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

Em estudos com pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular, foi demonstrado que existe uma potencial redução do efeito da diminuição da pressão intraocular quando bimatoprost é utilizada com outros análogos da prostaglandina.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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.**

Características físicas e organolépticas: Solução estéril límpida, transparente, isenta de grumos e impurezas.

**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 hipotensor sobre a hipertensão ocular. Para evitar contaminação, pacientes devem ser instruídos a 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): conjuntivite alérgica, astenopia, blefarite, escurecimento da pálpebra, edema conjuntival, secreção ocular, irritação ocular, dor ocular, alteração da cor dos cílios (escurecimento), eritema palpebral, prurido palpebral, aumento da pigmentação da íris, aumento de lacrimejamento, secura ocular, ardor ocular, sensação de corpo estranho nos olhos, distúrbios visuais, visão borrada, fotofobia, ceratite puntacta, hiperpigmentação da pele.

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

Outras reações adversas foram relatadas após a comercialização de bimatoprost. Como os relatos de pós-comercialização são voluntários e de tamanho impreciso da população, não é possível estimar a frequência destas reações: alterações periorbitais e palpebrais associadas à atrofia da gordura periorbital e rigidez da pele resultando no aprofundamento do sulco palpebral, ptose palpebral, enftalmia e retração palpebral,, eritema (periorbital), edema palpebral, edema macular, desconforto ocular, crescimento anormal de pelos, descoloração da pele, náusea, reação de hipersensibilidade – incluindo sinais e sintomas de alergia ocular e dermatite alérgica, tontura, dor de cabeça, asma, exacerbação da asma, dispneia, hipertensão.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

Não há informação disponível de casos de superdoses em humanos. Em estudos com ratos e camundongos, doses orais de bimatoprost, de até 100 mg/kg/dia não produziram qualquer toxicidade. Essa dose expressa em mg/m<sup>2</sup> é, pelo menos, 70 vezes superior a uma dose acidental de um frasco de bimatoprost (na concentração de 0,03%) para uma criança de 10kg. Se uma superdose ocorrer com bimatoprost o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

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

## **I. DIZERES LEGAIS**

M.S. 1.6773.0527

Farm. Resp.: Dra. Maria Betânia Pereira

CRF-SP nº 37.788

**Registrado por: LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

CEP: 13186-901 – Hortolândia/SP

CNPJ: 05.044.984/0001-26

INDÚSTRIA BRASILEIRA

**Fabricado por: NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA S/A**

Hortolândia/SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SAC**  
**0800-050 06 00**  
[www.legrandpharma.com.br](http://www.legrandpharma.com.br)



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/07/2021.**

**bula-prof-045201-LEG-16072021**

**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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/04/2017	0553462/17-3	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP e VPS	Solução oftálmica em embalagem comercial com frasco conta-gotas de 2,5mL, 3mL, 5mL ou 7,5mL
13/09/2018	0895292/18-2	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/05/2018	0368585/18-3	1410 - GENÉRICO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	20/08/2018	- Formas farmacêuticas e apresentações	VP e VPS	Solução oftálmica em embalagem comercial com frasco conta-gotas de 3mL, 5mL.
			17/07/2018	0571560/18-1	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE	27/08/2018	- Dizeres Legais		
14/11/2018	1086492/18-0	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP     VPS	Embalagens contendo frascos conta-gotas de 3 mL ou 5 mL de solução oftálmica estéril.

							9. REAÇÕES ADVERSAS		
29/09/2021	-	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?  9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Solução oftálmica estéril de 0,3 mg/mL. Embalagens contendo frasco conta-gotas de 3 mL e 5 mL



**bimatoprost**

**LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

**solução oftálmica estéril**

**0,1 mg/mL**

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

bimatoprost

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

### APRESENTAÇÕES

Solução oftálmica estéril de 0,1 mg/mL. Embalagens contendo frasco plástico conta-gotas de 3 ml e 5 mL.

### USO OFTÁLMICO

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução oftálmica contém:

bimatoprost\* ..... 0,1 mg

veículo\*\* q.s.p..... 1 mL

\*Uma gota da solução contém 0,002 mg de bimatoprost. Cada 1 mL da solução oftálmica de bimatoprost corresponde a 36 gotas.

\*\* cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico anidro, ácido cítrico anidro, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

## II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

A bimatoprost é indicada para o tratamento e profilaxia de glaucoma de ângulo aberto, glaucoma de ângulo fechado em pacientes submetidos previamente a iridotomia e hipertensão ocular.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos estudos clínicos sobre a bimatoprost 0,01%/BAK 200 ppm, confirmou-se que o medicamento, administrado uma vez ao dia como monoterapia, demonstrou clinicamente e estatisticamente a eficácia redutora da PIO equivalente à do produto comercializado contendo bimatoprost 0,03%/BAK 50 ppm, conforme medidas da PIO média. A diferença na PIO média entre a bimatoprost 0,01%/BAK 200 ppm e contendo bimatoprost 0,03%/BAK 50 ppm ficou dentro de  $\pm 1,50$  mmHg em todos os tempos de avaliação (9/9) após a avaliação basal e ficou dentro de  $\pm 1,00$  mmHg em 5/9 tempos de avaliação após a avaliação basal. A bimatoprost 0,01%/BAK 200 ppm também foi equivalente ao bimatoprost contendo bimatoprost 0,03%/BAK 50 ppm com relação à PIO média diurna. Após 12 meses de tratamento, os resultados demonstraram a persistência da equivalência da eficácia entre a nova formulação de bimatoprost a 0,01%/BAK 200 ppm e bimatoprost contendo bimatoprost 0,03%/BAK 50 ppm em todos os tempos de avaliação (17/17), e não-inferioridade ao bimatoprost 0,03% em 15/17 tempos de avaliação para a alteração média da PIO em relação à avaliação basal. O aumento na concentração do conservante cloreto de benzalcônio [BAK] de 50 ppm para 200 ppm permitiu uma diminuição na concentração da bimatoprost de 0,03% para 0,01% sem comprometer a eficácia e apresentando um perfil de segurança melhor com menos eventos adversos oculares e menos hiperemia macroscópica em comparação com bimatoprost 0,03%.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Study 192024-030 A 5-Day, Multicenter, Double-Masked, Randomized, Paired-Eye Comparison ActiveControlled Study of the Safety and Efficacy of Bimatoprost 0.01%, Bimatoprost 0.015% with EDTA, Bimatoprost 0.015%, and Bimatoprost 0.02% Once Daily Compared with bimatoprost (Bimatoprost 0.03%) Ophthalmic Solution Once Daily in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension.

<sup>2</sup> Study 192024-031 A 3-month (followed by 9-month double-masked extension), multicentre, parallel group study of the safety and efficacy of Bimatoprost 0.01% ophthalmic solution QD and Bimatoprost 0.0125% ophthalmic solution QD compared with bimatoprost (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% in 560 patients (safety population) with glaucoma or OHT. Allergan, 2008.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

A bimatoprost é um agente antiglaucomatoso, cujo princípio ativo é a bimatoprost, prostamida que é um análogo sintético da prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) com potente atividade hipotensora ocular. Sua seletividade imita os efeitos da prostamida F2 $\alpha$ , 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 intra-ocular (PIO). A bimatoprost difere das prostaglandinas, pois não estimula os receptores prostanoídes, não é mitogênica, não contrai o útero humano e é eletroquimicamente neutra. A bimatoprost 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 bimatoprost 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  $C_{m\acute{a}x}$  média e a  $AUC_{0-24horas}$  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 bimatoprostá se distribui aos tecidos orgânicos atingindo um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 0,67 L/kg. No sangue humano a bimatoprostá permanece principalmente no plasma. Aproximadamente 12% da bimatoprostá permanece livre.

Metabolismo: A bimatoprostá não é extensamente metabolizada no olho humano e a substância inalterada é a principal matéria circulante no plasma após administração ocular. A bimatoprostá sofre glucoronidação, hidroxilação, n-desetilização 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 bimatoprostá 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 intra-ocular 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 bimatoprostá não é mutagênica nem clastogênica no teste de Ames, e nos testes micronucleares e testes de linfoma de camundongos.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

A bimatoprostá é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade à bimatoprostá ou qualquer outro componente da fórmula do produto.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Advertências**

A bimatoprostá é um medicamento de uso exclusivamente oftálmico.

Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser informados da possibilidade do crescimento dos cílios, pois esta reação foi observada durante o tratamento com os análogos da prostaglandina, incluindo bimatoprostá.

A bimatoprostá não foi estudado em pacientes em condições oculares inflamatórias, glaucoma neovascular, inflamatório, de ângulo fechado, congênito ou de ângulo estreito. Tem sido relatadas alterações de pigmentos dos tecidos com a utilização de solução oftálmica de bimatoprostá. Os relatos mais frequentes tem sido os escurecimentos da íris, das pálpebras e cílios. A alteração de pigmentação é devido ao aumento da melanina contida nos melanócitos maior do que o aumento do número de melanócitos. Após a interrupção do uso da solução oftálmica de bimatoprostá, a pigmentação da íris pode não ser reversível enquanto que foram relatados, de alguns pacientes, terem sido reversíveis as alterações de pigmentação dos tecidos orbitais e cílios. Pacientes que irão receber o tratamento de bimatoprostá devem ser alertados dessas alterações de pigmentação marrom da íris, tecidos orbitais e cílios e de que essas alterações podem ser permanentes. A alteração da cor da íris pode não ser observada por vários meses a anos. Nem os nevos nem sardas da íris parecem ser afetados pelo tratamento.

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

##### **Precauções**

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.

A presença de edema macular, incluindo edema macular cistoide, foi relatada raramente durante o tratamento com solução oftálmica de bimatoprostá a 0,03% para pressão intraocular elevada. Portanto, bimatoprostá deve ser utilizado 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). A bimatoprostá deve ser utilizada com cautela em pacientes com inflamação intraocular aguda (como por exemplo, uveíte), pois a inflamação pode ser agravada.

##### **Gravidez e Lactação**

###### **Gravidez**

Categoria de risco na gravidez: C

Não foram realizados estudos controlados em gestantes. Considerando que os estudos sobre toxicidade reprodutiva em animais nem sempre são indicativos de resposta humana, bimatoprostá 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 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 de bimatoprost não é recomendado em crianças e adolescentes.

#### **Pacientes idosos**

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

#### **Pacientes que usam lentes de contato**

A bimatoprost não deve ser aplicada 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 de bimatoprost.

#### **Pacientes que fazem uso de mais de um medicamento oftálmico**

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

#### **Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Como em qualquer tratamento oftálmico, 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 instalações oculares (menos de 0,2 ng/mL) de bimatoprost 0,03%, e, que há várias vias enzimáticas envolvidas na sua biotransformação, não são previstas interações medicamentosas em humanos.

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

Em estudos com pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular, foi demonstrado que existe uma potencial redução do efeito da diminuição da pressão intraocular quando bimatoprost é utilizado com outros análogos da prostaglandina.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da 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 142 dias.**

**Características físicas e organolépticas:** Solução límpida, incolor, isenta de partículas e material estranho.

**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 solução já vem pronta para uso. Para evitar contaminação, pacientes devem ser instruídos a não encostar a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer. Aplicar o número de gotas da dose recomendada em um ou ambos os olhos. Fechar bem o frasco depois de usar. A dose usual é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), uma vez ao dia, (de preferência à noite), com intervalo de aproximadamente 24 horas entre as doses. A dose não deve exceder a uma dose única diária, pois foi demonstrado que administração mais frequente pode diminuir o efeito hipotensor sobre a hipertensão ocular.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

A bimatoprost é bem tolerada, podendo causar eventos adversos oculares leves a moderados e não graves.

Em estudo clínico de fase 3, durante 12 meses, em pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular, aproximadamente 38% dos pacientes tratados com bimatoprost apresentaram reações adversas consideradas relacionadas ao tratamento.

O evento adverso mais comum (> 10%) foi hiperemia conjuntival. Aproximadamente 4% dos pacientes interromperam o tratamento por causa dos eventos adversos. Deste percentual apenas 1,6% foi relacionado à hiperemia, que corresponde a uma redução de 41% em relação a bimatoprost (0,03%).

As reações adversas que podem ocorrer com a aplicação de bimatoprost, por ordem de frequência são:

Reação muito comum (> 1/10): hiperemia conjuntival/ocular.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): irritação ocular, eritema palpebral, prurido ocular, prurido palpebral, crescimento dos cílios, ceratite punctata; hipertricose, hiperpigmentação da pele e irritação no local da aplicação.

Outras reações adversas foram relatadas após a comercialização de bimatoprost. Como os relatos de pós-comercialização são voluntários e de tamanho impreciso da população, não é possível estimar a frequência destas reações: escurecimento da pálpebra, olho seco, secreção ocular, edema ocular, edema palpebral, dor ocular, sensação de corpo estranho, hiperpigmentação da íris, aumento de lacrimejamento, edema macular, desconforto ocular, alterações periorbitais e palpebrais associadas à atrofia da gordura periorbital e rigidez da pele resultando no aprofundamento do sulco palpebral, ptose palpebral, enoftalmia e retração palpebral, fotofobia, visão borrada; reação de hipersensibilidade incluindo sinais e sintomas de alergia ocular e dermatite alérgica; tontura, dor de cabeça; asma, exacerbação da asma, dispneia; hipertensão.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### **10. SUPERDOSE**

Não há informações de casos de superdoses em humanos. Em estudos com ratos e camundongos, doses orais de bimatoprost de até 100 mg/kg/dia não produziram qualquer toxicidade. Esta dose expressa em mg/m<sup>2</sup> é, pelo menos, 70 vezes superior a uma dose acidental de um frasco de bimatoprost (na concentração de 0,03%) para uma criança de 10 kg. Se uma superdose ocorrer com bimatoprost, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

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

#### **III – DIZERES LEGAIS**

M.S. 1.6773.0527

Farm. Resp.: Dra. Maria Betânia Pereira

CRF-SP nº 37.788

**Registrado por: LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

CEP: 13186-901 – Hortolândia/SP

CNPJ: 05.044.984/0001-26

INDÚSTRIA BRASILEIRA

**Fabricado por: NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA S/A**

Hortolândia/SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SAC**

**0800-050 06 00**

**[www.legrandpharma.com.br](http://www.legrandpharma.com.br)**



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/07/2021.**

**bula-prof-045201-LEG-16072021**

**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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/02/2021	0739099/21-8	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/02/2019	0141746/19-1	11115 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO	28/12/2020	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP e VPS	Solução oftálmica 0,1 mg/mL com 3 mL e 5 mL
29/09/2021	-	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?  9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Solução oftálmica estéril de 0,1 mg/mL. Embalagens contendo frasco plástico contendo gotas de 3 ml e 5 mL.