



Nostil[®]
ofloxacino

Solução oftálmica estéril
3 mg/mL (0,3%)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE
SÁUDE



I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nostil®
ofloxacino

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Embalagem contendo 1 frasco plástico gotejador de 5 mL de solução oftálmica estéril de ofloxacino (3 mg/mL).

VIA OFTÁLMICA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução oftálmica contém:

ofloxacino..... 3 mg
veículo estéril q.s.p..... 1 mL

Excipientes: cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, cloreto de benzalcônio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água purificada.

Cada mL (24 gotas) contém 3 mg de ofloxacino (0,125 mg/gota).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Nostil® é indicado nos processos de blefarite, dacriocistite, conjuntivite, meibomite, ceratite, úlcera de córnea, infecção pós-operatória e profilaxia de infecção no pós-operatório, cujo agente etiológico seja um microorganismo sensível ao ofloxacino.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo clínico randomizado, duplo-mascarado, multicêntrico, ofloxacino 0,3% solução oftálmica foi superior ao seu veículo após 2 dias de tratamento em pacientes com conjuntivite e culturas conjuntivais positivas. Os resultados clínicos do estudo demonstraram um índice de melhora clínica de 86% (54/63) para o grupo tratado com ofloxacino 0,3% versus 72% (48/67) para o grupo tratado com placebo após 2 dias de tratamento. Os resultados microbiológicos nesse estudo demonstraram um índice de erradicação para os microorganismos causais de 65% (41/63) para o grupo tratado com ofloxacino versus 25% (17/67) para o grupo tratado com o veículo após 2 dias de tratamento.

Entretanto, é importante notar que a erradicação microbiológica nem sempre se correlaciona com os resultados clínicos em estudos com anti-infecciosos.¹

Em outro estudo clínico randomizado, duplo-mascarado, multicêntrico, de 140 indivíduos com culturas positivas portadores de úlceras de córnea, os indivíduos tratados com ofloxacino solução oftálmica apresentaram um índice global de sucesso clínico (reepitelização completa e ausência de progressão do infiltrado por duas consultas consecutivas) de 82% (61/74) comparado com 80% (53/66) para o grupo tratado com antibióticos associados, consistindo de soluções de tobramicina 1,5% e cefazolina 10%. O tempo médio para atingir o sucesso clínico foi de 11 dias para o grupo tratado com ofloxacino e 10 dias para o grupo de comparação.²

1 Allergan Inc. A two-day, 12 dose, double-masked, parallel comparison of six-times daily 0.3% ofloxacin and placebo. QUIN-120-7651. 1988. Ref Type: Data File

2 Allergan Inc. QUIN-110-7651. Ref Type: Data File

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O ofloxacino, potente fluoroquinolona de terceira geração, é um agente bactericida cujo mecanismo de ação pode ser explicado pela inibição da DNA-girase, principalmente em bactérias Gram-negativas e pela inibição da Topoisomerase IV em Gram-positivas. Estas são enzimas bacterianas essenciais na duplicação, transcrição e reparação do DNA. Com o ofloxacino observa-se lise bacteriana, quando se usam as concentrações iguais ou um

pouco superiores às concentrações inibitórias mínimas (MIC). Os estudos disponíveis mostram que o ofloxacino tem amplo espectro de ação contra a maioria dos seguintes microorganismos:

- Aeróbios Gram-positivos mais comuns [*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus pneumoniae*];

- Aeróbios Gram-negativos: [*Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *P.aeruginosa* e *Serratia marcescens*];

- Anaeróbios [*Propionibacterium acnes*];

A segurança e eficácia de ofloxacino 0,3% no tratamento de infecções causadas pelos seguintes microorganismos não foi estabelecida em estudos clínicos controlados, mas foi demonstrado que ofloxacino 0,3% é ativo in vitro contra a maior parte das cepas desses microorganismos, embora o significado clínico para infecções oftalmológicas seja desconhecido:

- Aeróbios Gram-positivos: [*Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominus*, *Staphylococcus simulans*, *Streptococcus pyogenes*];

- Aeróbios Gram-negativos: [*Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus*, *Acinetobacter calcoaceticus* var. */wolfii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Escherichia coli*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Moraxella lacunata*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas fluorescens*, *Shigella sonnei*].

- Outros: [*Chlamydia trachomatis*].

Farmacocinética

Os estudos em animais mostraram que a aplicação de ofloxacino 0,3% solução oftálmica na quantidade de mais ou menos 40 ng em olho normal de coelho era seguida de absorção com nível máximo de 9,27 µg/g na conjuntiva bulbar e 1,61 µg/g na esclerótica após 5 minutos, caindo depois gradualmente. O nível máximo no humor aquoso e na córnea foi de 0,69 µg/mL e 4,87 µg/g, respectivamente, detectado após 1 hora, seguindo-se rapidamente uma diminuição. Também nos estudos em animais, não se observaram sinais de irritação ocular ou lesão após aplicação tópica de ofloxacino 0,3%. Em 30 voluntárias sadias, foram medidas as concentrações do ofloxacino no plasma, urina e lágrimas, em vários momentos durante um curso de tratamento de dez dias com ofloxacino 0,3%.

A concentração plasmática média do ofloxacino variou de 0,4 ng/mL a 1,9 ng/mL. A concentração máxima do ofloxacino aumentou de 1,1 ng/mL no primeiro dia para 1,9 ng/mL no 11º dia após administração uma vez ao dia durante 10½ dias. A Cmax plasmática do ofloxacino após dez dias de administração tópica oftálmica foi mais de 1000 vezes mais baixa do que aquelas relatadas após administração oral padrão de ofloxacino. As concentrações de ofloxacino na lágrima variaram de 5,7 a 31 µg/g durante o período de 40 minutos após a última dose no 11º dia. A concentração média na lágrima medida 4 horas após a administração tópica oftálmica foi de 9,2 µg/g. Após 4 horas do início da aplicação tópica ocular de duas gotas de ofloxacino 0,3% a cada 30 minutos, foram observadas concentrações no tecido da córnea de 4,4 µg/mL. O ofloxacino foi excretado na urina principalmente sob a forma inalterada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nostil® é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade à qualquer um dos componentes da fórmula do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nostil® deve ser utilizado somente por via tópica oftálmica. Não deve ser injetado.

Os pacientes devem ser orientados a não encostar a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do frasco e do colírio.

Em pacientes que receberam quinolonas sistêmicas, incluindo ofloxacino, foram relatadas reações sérias e ocasionalmente fatais de hipersensibilidade (anafílicas / anafilactoides), algumas inclusive após a primeira dose. Algumas reações foram acompanhadas de colapso cardiovascular, perda de consciência, angioedema (incluindo edema de laringe, faringe ou facial), obstrução das vias aéreas, dispnéia, urticária e prurido.

Em pacientes que receberam ofloxacino por via tópica oftálmica, foram reportados a ocorrência de Síndrome de Stevens-Johnson; necrólise epidérmica tóxica e reação/choque anafilático, precipitados corneanos e perfuração da córnea em pacientes com úlcera do epitélio da córnea pré-existente. Entretanto, não foi estabelecido uma relação causal.

Reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, dispneia, reações/choque anafilático, inchaço da orofaringe e inchaço da língua foram reportados com o uso de ofloxacino 0,3%. Descontinue o uso do medicamento em casos de reação alérgica ao ofloxacino e utilize com cautela em pacientes que apresentam sensibilidade a outros agentes antibacterianos de quinolona.

Assim como acontece com outros agentes anti-infecciosos, o uso prolongado pode resultar em uma proliferação de organismos não suscetíveis. Caso ocorra superinfecção, ou se não for observada melhora clínica, interromper o uso do medicamento e reavaliar a terapia.

O uso a longo prazo de doses altas de outras fluoroquinolonas em animais experimentais ocasionou opacificação do cristalino. Entretanto, este efeito não foi reportado em pacientes humanos, e também não foi observado após o tratamento oftálmico tópico com ofloxacino por até 6 meses em estudos com animais, inclusive com macacos.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C (FDA – USA).

Gravidez

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas. Considerando que o uso de quinolonas sistêmicas demonstraram artropatia em animais imaturos, não é recomendado o uso de Nostil® em mulheres grávidas.

Lactação

Considerando que o ofloxacino e outras quinolonas administradas sistemicamente são excretadas no leite, e que existe possibilidade de danos para as lactentes, o médico deve decidir sobre a interrupção do aleitamento ou a descontinuação do tratamento com ofloxacino, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

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

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de produtos oftálmicos não foi determinada em crianças menores de 1 ano de idade. Foi observado que as quinolonas, incluindo o ofloxacino, causam artropatia em animais imaturos após administração oral, contudo a administração tópica oftálmica do ofloxacino a animais imaturos não causou qualquer artropatia. Não há evidências de que a administração oftálmica do ofloxacino apresenta qualquer efeito sobre as articulações que suportam o peso do corpo.

Pacientes Idosos

Não existem restrições de uso em pacientes idosos. A posologia é a mesma que a recomendada para as outras faixas etárias.

Pacientes que utilizam lentes de contato

Nostil® não deve ser administrado durante o uso de lentes de contato gelatinosas. O conservante cloreto de benzalcônio presente em Nostil® pode ser absorvido pelas lentes de contato e pode ocasionar descoloração das mesmas. O paciente deve ser instruído a retirar as lentes antes da aplicação do colírio e aguardar pelo menos 15 minutos para recolocá-las.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Assim como qualquer tratamento tópico ocular, se houver borramento transitório da visão pela instilação, o paciente deve aguardar até a visão se recuperar antes de dirigir ou usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foi observado que a administração sistêmica de algumas quinolonas pode inibir o metabolismo da cafeína e teofilina, contudo estudos de interações medicamentosas demonstraram que o metabolismo de cafeína e teofilina não são significativamente afetados pelo ofloxacino.

Apesar de existir relatos de aumento na prevalência de toxicidade do sistema nervoso central com o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais sistêmicos e fluoroquinolonas, este evento não foi reportado com o uso concomitante destes anti-inflamatórios com ofloxacino.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

O prazo da validade do produto mantido em sua embalagem original é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Características físicas e organolépticas

Nostil[®] é uma solução inodora límpida, incolor a ligeiramente amarelada.

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. Este medicamento é de uso tópico ocular. Não encoste a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do frasco e do colírio.

A dose usual é de 1 a 2 gotas, no(s) olho(s) afetado(s), a cada 2 a 4 horas, nos primeiros dois dias de tratamento. Em seguida, utilizar a dose de 1 a 2 gotas, quatro vezes ao dia, pelo período de até dez dias. A dose pode ser aumentada ou diminuída, de acordo com a intensidade do caso e a critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas que ocorreram após o uso sistêmico de ofloxacino são raras e a maioria dos sintomas são reversíveis. Considerando que uma pequena quantidade de ofloxacino é absorvida sistemicamente após administração tópica de ofloxacino 0,3%, podem ocorrer as reações adversas reportadas com o uso sistêmico deste medicamento.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): irritação ocular e desconforto ocular.

Outras reações foram identificadas após a comercialização de ofloxacino 0,3%: conjuntivite, olho seco, edema ocular, dor ocular, sensação de corpo estranho nos olhos, hipersensibilidade (incluindo prurido ocular, prurido palpebral, angioedema, dispnéia, reação anafilática, inchaço da orofaringe e inchaço da língua), ceratite, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular, fotofobia, visão borrada, perfuração da córnea; náusea; edema facial; tontura; edema periorbital.

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

10. SUPERDOSE

Os valores de DL₅₀ orais em camundongos e ratos excederam 5 g/kg e 3 g/kg, respectivamente. Em macacos, o valor de DL₅₀ oral é maior do que 0,5 g/kg. Em humanos, as informações sobre superdosagem não estão disponíveis.

Sinais de toxicidade após a administração oral ou subcutânea incluíram hipoatividade, ptose, hipopnéia, convulsão e tremor em ratos, camundongos, cães e macacos. Além disso, foi observada emese em cães e macacos.

Considerando que a dose diária total recomendada para ofloxacino por via oral é de 400 a 800 mg, a ingestão acidental de 10 mL de Nostil[®] (30 mg de ofloxacino) não é clinicamente significativa.

Em caso de superdosagem tópica, lave bem os olhos com solução estéril.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS nº – 1.0298.0492



Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N° 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Registrado por:

CRISTÁLIA Prod. Quím. Farm. Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ n° 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA Prod. Quím. Farm. Ltda.

R. Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia - SP

CNPJ 44.734.671/0023-67

Indústria Brasileira

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



R_M_0492_03

Anexo B
Histórico de alteração da bula

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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
05/04/2021	-	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas (VigiMed)	VPS	01 frasco gotejador de 05 mL
06/02/2019	0115890/19-2	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-	-	-	-	I- Identificação do medicamento	VP VPS	01 frasco gotejador de 05 mL
07/02/2019	0115851/19-1	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	5- Advertências e precauções	VP VPS	01 frasco gotejador de 05 mL
06/02/2019	0115394/19-3	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/09/2018	0911268/18-5	1995 SIMILAR - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (INCORPORAÇÃO DE EMPRESA)	05/11/2018	III- Dizeres legais	VP VPS	01 frasco gotejador de 05 mL