

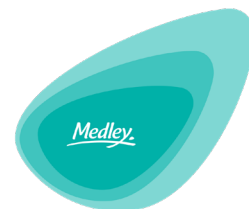


travoprostá

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução oftálmica

0,04 mg/mL



travoprost

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Solução oftálmica estéril 0,04 mg/mL: embalagem com frasco com 2,5 mL.

USO TÓPICO OCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL (aproximadamente 37 gotas) contém:

travoprost 0,04 mg

veículo q.s.p. 1 mL

(cloreto de benzalcônio, edetato dissódico di-hidratado, ácido bórico, trometamol, óleo de rícino hidrogenado etoxilado, manitol, água para injetáveis)

Cada gota contém aproximadamente 1,08 mcg de travoprost.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A travoprost solução oftálmica está indicada para a redução da pressão intraocular em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, glaucoma de ângulo fechado em pacientes submetidos previamente a iridotomia e hipertensão ocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

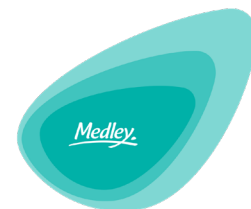
Em estudos clínicos, pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular com pressão intraocular basal de 25 a 27 mmHg, tratados com travoprost solução oftálmica uma vez por dia à noite, demonstraram reduções da pressão intraocular de 7 a 8 mmHg.¹ Em análises de subgrupos destes estudos a redução média da PIO em pacientes da raça negra foi maior em até 1,8 mmHg em relação à pacientes de outras raças. Ainda não se sabe se esta diferença está relacionada à raça ou à íris fortemente pigmentada.² Em um ensaio multicêntrico, aleatório e controlado, pacientes com pressão intraocular basal média de 24 a 36 mmHg, em tratamento com solução oftálmica de maleato de timolol 0,5%, duas vezes por dia, que foram tratados com travoprost solução oftálmica, em dose única diária adjuntivamente à solução oftálmica de maleato de timolol 0,5%, demonstraram reduções da PIO de 6 a 7 mmHg.³

Em um estudo controlado de 3 meses, comparando travoprost solução oftálmica e a solução oftálmica de latanoprost 0,005%, em pacientes diagnosticados com glaucoma crônico de ângulo fechado, que tiveram uma iridotomia periférica prévia no olho em estudo, foram atingidas reduções estáveis da PIO diurna dentro de dois dias após o início da terapia e mantidas por um período de 3 meses de tratamento. As reduções médias da PIO variaram de 7,4 a 9,1 mmHg para travoprost solução oftálmica e 6,6 a 7,9 mmHg para solução oftálmica de latanoprost. Uma resposta clínica relevante ao tratamento foi definida como uma PIO média \leq 18 mmHg. Setenta e um por cento (71%) dos pacientes tratados com travoprost solução oftálmica atingiram este alvo, comparado com 63% dos pacientes tratados com a solução oftálmica de latanoprost 0,005%.⁴

A travoprost solução oftálmica foi estudada em pacientes com insuficiência hepática e também em pacientes com insuficiência renal. Nenhuma alteração hematológica clinicamente relevante ou na análise laboratorial da urina foi observada nestes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parrish RK et al. A Comparison of Latanoprost, Bimatoprost, and Travoprost in Patients With Elevated Intraocular Pressure: A 12-week, Randomized, Masked-evaluator Multicenter Study, *Am J Ophthalmol* 2003. 135:688-703.
2. Netland, P. A., Landry, T., Sullivan, E. K. et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *American journal of ophthalmology* 2001. 132(4), 472-484
3. Orengo-Nania S et al. Evaluation of Travoprost as Adjunctive Therapy in Patients with Uncontrolled Intraocular Pressure While Using Timolol 0.5%. *Am J Ophthalmol* 2001. 132; 860-868.



4. Chen M et al. Comparison of the Effects of Latanoprost and Travoprost on Intraocular Pressure in Chronic Angle-Closure Glaucoma, *J Oc Pharmacol & Ther* 2006. 22(6): 449-454.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: oftalmológicos-antiglaucoma e mióticos análogos de prostaglandina.

Código ATC: S01EE04

A redução da pressão intraocular após a administração ocular tópica de travoprost (travoprost solução oftálmica) começa aproximadamente 2 horas após a administração.

Mecanismo de ação

A travoprost, um análogo da prostaglandina F2 α , é um agonista completo altamente seletivo que tem uma alta afinidade para o receptor da prostaglandina FP e acredita-se que reduza a pressão intraocular aumentando o fluxo de saída do humor aquoso através da rede trabecular e das vias uveosclerais. A redução da pressão intraocular em humanos começa aproximadamente 2 horas após a administração e a redução máxima da pressão intraocular é alcançada em 12 horas. Uma redução significativa da pressão intraocular pode ser mantida por períodos superiores a 24 horas com uma única dose.

Como terapia primária, travoprost solução oftálmica, administrada uma vez ao dia, reduziu a pressão intraocular em 7 a 9 mmHg. Reduções diurnas estáveis da pressão intraocular foram alcançadas logo 2 semanas após o início da terapia e foram mantidas por períodos de tratamento de 6 a 12 meses em 3 estudos bem controlados.

Propriedades farmacodinâmicas

Além de reduzir a pressão intraocular, a travoprost demonstrou aumentar o fluxo sanguíneo da cabeça do nervo óptico e diminuir a estabilidade do filme lacrimal e a secreção lacrimal. A travoprost não afeta a taxa/volume respiratório ou a pressão arterial sistólica durante o exercício e a recuperação. Os análogos da prostaglandina F2 α podem induzir a fase anágena nos folículos capilares e estimular a melanogênese na pele.

Travoprost solução oftálmica conservada pelo cloreto de polidrónio, induziu toxicidade mínima da superfície ocular, em comparação com a solução oftálmica conservada com cloreto de benzalcônio, em cultura de células da córnea humana e após administração ocular tópica em coelhos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

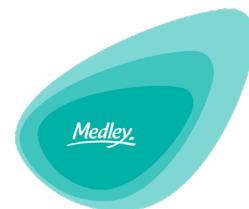
A travoprost é um pró-fármaco de éster isopropílico. Ela é absorvida através da córnea e hidrolisada para o ácido livre ativo. Dados de 4 estudos farmacocinéticos de dose múltipla (total de 107 pacientes) mostraram que as concentrações plasmáticas do ácido livre ficaram abaixo de 0,01 ng/mL (limite de quantificação do ensaio) em 2/3 dos pacientes. Nos indivíduos com concentrações plasmáticas quantificáveis (N=38) a Cmax média foi de 0,018 \pm 0,007 (variando 0,01 a 0,052 ng/mL) e foi alcançada dentro de 30 minutos. A partir destes estudos a meia-vida plasmática da travoprost foi estimada em 45 minutos. Não houve diferenças nas concentrações plasmáticas entre os dias 1 e 7, indicando que o estado de equilíbrio foi logo alcançado e que não há acúmulo significativo. Estudos em coelhos mostraram que concentrações máximas de aproximadamente 20 ng/mL de ácido livre de travoprost no humor aquoso foram alcançadas em 1 a 2 horas após a administração ocular tópica. As concentrações de ácido livre de travoprost no humor aquoso diminuíram com uma meia-vida de aproximadamente 1,5 horas. Baixas concentrações de ácido livre de travoprost também são encontradas no plasma após administração tópica.

Distribuição

Após administração ocular tópica em humanos, foi observada baixa exposição sistêmica ao ácido livre ativo, com pico de concentração plasmática de aproximadamente 20 pg/mL ou menos observado entre 10 e 20 minutos após a dose. As concentrações plasmáticas diminuíram rapidamente para abaixo do limite de quantificação do ensaio de 10 pg/mL dentro de 1 hora após a administração. Traços de concentrações plasmáticas de travoprost podem estar presentes imediatamente após a administração em alguns indivíduos.

Metabolismo

O metabolismo é a principal via de eliminação tanto da travoprost quanto de seu ácido livre em espécies não clínicas. As vias metabólicas sistêmicas são paralelas às da prostaglandina F2 α endógena, que são



caracterizadas pela redução da ligação dupla 13-14, oxidação da 15-hidroxila a uma cetona e clivagens oxidativas β da cadeia lateral do ácido carboxílico.

Excreção

A eliminação da travoprostá ácido livre do plasma humano é rápida resultando em concentrações abaixo do limite de quantificação dentro de 1 hora após a instilação ocular. A meia-vida de eliminação final da travoprostá ácido livre foi estimada a partir de 14 indivíduos e variou de 17 minutos a 86 minutos com a meia-vida média de 45 minutos. Menos de 2% da dose tópica ocular de travoprostá foi excretada na urina dentro de 4 horas como travoprostá ácido livre. Após a administração de travoprostá radiomarcada a ratos, aproximadamente 95% da dose foi eliminada em 24 horas. Aproximadamente 75% da dose foi eliminada nas fezes e o restante foi excretado na urina.

Farmacocinética linear/não linear

A travoprostá apresenta farmacocinética linear em ambos os tecidos oculares e plasma após administração ocular tópica.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação farmacocinética e farmacodinâmica não foi estabelecida para travoprostá após administração ocular tópica.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência renal

A farmacocinética sistêmica de travoprostá foi estudada em pacientes com comprometimento renal leve a grave (depuração da creatina tão baixa quanto 14 mL/minuto). Não é necessário ajuste de dose nessas populações.

Insuficiência hepática

A farmacocinética sistêmica de travoprostá foi estudada em pacientes com insuficiência hepática leve a grave. Não é necessário ajuste de dose nestas populações.

Estudos Clínicos

Travoprostá é um produto bem estabelecido.

Dados de ensaios clínicos

Em um ensaio clínico, pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular que foram tratados com travoprostá (preservado em poliuretano) administrado QD à noite demonstraram reduções de 8-9 mmHg (aproximadamente 33%) na PIO a partir de um intervalo basal de 24-36 mmHg. Dados sobre a administração adjuvante de travoprostá com timolol 0,5% e dados limitados com brimonidina 0,2% coletados durante ensaios clínicos mostraram um efeito aditivo do travoprostá com esses medicamentos concomitantes. Não há dados clínicos disponíveis sobre o uso adjuvante com outros medicamentos hipotensores oculares.

Travoprostá é geralmente bem tolerado. O efeito colateral mais comum é a hiperemia, observada com outros análogos oftálmicos da prostaglandina.

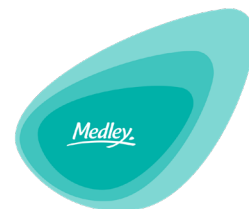
Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos para travoprostá não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e estudos de potencial carcinogênico e irritação ocular tópica. Foi observada toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento desfavorável em animais com níveis de exposição de travoprostá semelhantes aos níveis de exposição clínica e é possivelmente relevante para o uso clínico.

Para detalhes sobre estudos reprodutivos, vide seção Fertilidade, Gravidez e Lactação.

Estudos de fertilidade em ratos tratados com travoprostá por via subcutânea resultaram em reduções significativas no número de corpos lúteos, fetos viáveis e um aumento da perda pós-implantação precoce, bem como da taxa de reabsorção de 10 microgramas/kg/dia (20 vezes a dose ocular humana máxima recomendada [DOHMR], com base em área de superfície corporal [ASC]). O nível sem efeitos observáveis (NOEL) foi fixado em 3 microgramas/kg/dia (6 vezes o DOHMR, baseado em ASC).

4. CONTRAINDICAÇÕES



Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da fórmula.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- A travoprostá pode alterar gradualmente a coloração dos olhos através do aumento do número de melanossomas (grânulos de pigmento) nos melanócitos. Antes do tratamento ser instituído, deve-se informar aos pacientes da possibilidade de uma mudança permanente na cor dos olhos. A alteração da coloração da íris ocorre lentamente e pode não ser perceptível por meses ou anos.
- O escurecimento da pele periorbital e/ou palpebral tem sido relatado em associação ao uso de travoprostá.
- A travoprostá pode alterar gradualmente os cílios do(s) olho(s) tratado(s); estas alterações incluem o aumento do comprimento, espessura, pigmentação e/ou número de cílios.
- Edema macular tem sido relatado durante o tratamento com análogos da prostaglandina F2a. Utilize travoprostá com precaução em pacientes afácicos, pacientes pseudofácicos com danos na cápsula posterior ou anterior do cristalino, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular.
- Este medicamento deve ser usado com precaução em pacientes com inflamação intraocular ativa, bem como pacientes com fatores de risco com predisposição para uveíte.
- Alterações periorbital e na pálpebra incluindo o aprofundamento do sulco palpebral foram observados com análogos de prostaglandinas.

Alteração na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Turvação transitória da visão ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a instilação, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

- Fertilidade:

Não existem dados sobre o efeito de travoprostá solução oftálmica sobre a fertilidade humana. Os estudos em animais não mostraram efeito da travoprostá sobre a fertilidade com doses maiores que 250 vezes a dose máxima ocular recomendada para humanos.

Não existem dados sobre os efeitos de travoprostá na fertilidade humana. Os estudos de fertilidade em ratos não mostraram efeito da travoprostá na fertilidade em doses até 6 vezes da DOHMR, com base na ASC (vide Dados de segurança pré-clínica).

- Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas para informar um risco associado ao medicamento.

Estudos em ratos e camundongos com administração subcutânea de travoprostá durante a organogênese mostraram toxicidade reprodutiva na dose de 20 vezes e 1 vez, respectivamente, a dose ocular humana máxima recomendada (DOHMR) com base na área de superfície corporal (ASC).

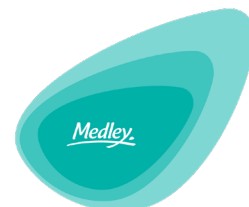
Travoprostá não deve ser utilizado na gravidez, a menos que seja claramente necessário.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez, e, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Dados em animais

Um estudo embriofetal foi realizado em camundongos grávidas que receberam travoprostá uma vez ao dia por injeção subcutânea durante o período de organogênese. Na dose de 1 micrograma/kg/dia (1 vez o DOHMR, com base na ASC), a travoprostá causou perda na pós-implantação e diminuição do peso fetal. O nível sem efeitos observáveis (NOEL) para toxicidade embriofetal foi de 0,3 microgramas/kg/dia (0,3 vezes o DOHMR, com base na ASC). O NOEL materno foi de 1 micrograma/kg/dia.

Foi realizado um estudo embriofetal em ratas grávidas a quem foi administrado travoprostá uma vez por dia por via subcutânea durante o período de organogênese. Na dose de 10 microgramas/kg/dia (20 vezes o DOHMR, com base na ASC), a travoprostá foi teratogênico em ratos, como evidenciado por um aumento na incidência de malformações esqueléticas, bem como malformações externas e viscerais, incluindo



esternebras fundidas, cabeça abobadada e hidrocefalia. A travoprostina causou perda da pós-implantação, menor número de fetos vivos e menor peso corporal fetal em 10 microgramas/kg/dia. O NOEL para toxicidade embriofetal foi de 3 microgramas/kg/dia (6 vezes o DOHMR, baseado em ASC). Os estudos de desenvolvimento pré e pós-nascimento foram conduzidos em ratos administrados com travoprostina uma vez ao dia por via subcutânea durante a organogênese e lactação. O número de mães que entregam ninhada e com filhotes vivos diminuiu significativamente em 0,72 microgramas/kg/dia. Em doses $\geq 0,12$ microgramas/kg/dia (0,24 vezes o DOHMR, com base na ASC), foram observados resultados adversos na gravidez (letalidade embriofetal, aumento de natimortos, aborto, parto prematuro), baixo peso ao nascer e atrasos no desenvolvimento foram observados para a prole F1. O NOEL para o desenvolvimento da prole F2 foi de 0,36 microgramas/kg/dia (0,7 vezes o DOHMR, com base na ASC). Em estudo subsequente realizado em doses mais baixas, o nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) para função materna, resultados adversos na gravidez, baixo peso ao nascer e atraso no desenvolvimento foi de 0,1 microgramas/kg/dia (0,23 vezes o DOHMR, com base na ASC).

Categoria de risco de gravidez: C

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

- Lactação

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de travoprostina em mães lactantes. Não se sabe se a travoprostina/metabólitos são transferidos para o leite humano após administração tópica ocular.

Um estudo em animais mostrou a transferência de travoprostina e/ou metabólitos para o leite materno após administração subcutânea (vide Dados em animais). Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de fazer uso de travoprostina e quaisquer potenciais reações adversas do travoprostina na criança a ser amamentada.

Dados em animais

Um estudo em ratos lactantes demonstrou que travoprostina radiomarcada e/ou seus metabólitos foram excretados no leite após administração subcutânea com concentrações mais altas de travoprostina e/ou metabólitos observadas 6 horas após a dose com uma proporção leite/plasma de 11.

Populações Especiais

Pacientes idosos

Nenhuma diferença com travoprostina solução oftálmica foi observada entre pacientes idosos e pacientes mais jovens.

Insuficiência hepática e renal

Travoprostina solução oftálmica não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática leve a grave e em pacientes com insuficiência renal leve a grave ("clearance" de creatinina menor que 14 mL/min). Não é necessário ajuste da dose nestes pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram descritas interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Foram realizados estudos específicos de interação "in vitro" de travoprostina com medicamentos contendo tимерosal. Nenhuma evidência de precipitação foi observada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

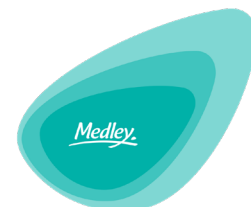
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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 93 dias se conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Características físicas e organolépticas



Este medicamento se apresenta na forma de solução límpida, incolor a amarela clara.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Travoprostá solução oftálmica é para uso ocular. Recomenda-se fechar suavemente as pálpebras ou a oclusão nasolacrimal por 2 minutos após a aplicação. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados por via ocular e resultar em uma diminuição dos efeitos colaterais sistêmicos.

Se uma dose for esquecida, o tratamento deve ser continuado com a próxima dose conforme planejado. A dose não deve exceder uma gota por dia no(s) olho(s) afetado(s).

Ao substituir outro medicamento antiglaucoma oftálmico por travoprostá solução oftálmica, o outro medicamento deve ser descontinuado e travoprostá solução oftálmica deve ser iniciada no dia seguinte. Para evitar a contaminação da ponta do conta-gotas e da solução oftálmica, deve-se ter cuidado para não tocar as pálpebras, áreas adjacentes ou outras superfícies com a ponta do conta-gotas do frasco. A ponta do conta-gotas também não deve entrar em contato com os olhos, pois pode causar lesões nos olhos. A dose recomendada é de uma gota no saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia. O efeito ótimo é obtido se a dose for administrada a noite. A dispensação da gota deve ser feita posicionando o frasco do medicamento em um ângulo de 45°. Não pingue mais que uma vez por dia, pois foi demonstrado que o uso de análogos da prostaglandina com maior frequência pode diminuir o efeito de redução da pressão intraocular.

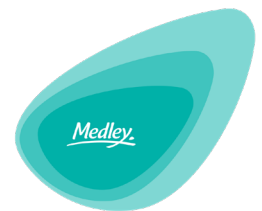
Você pode usar travoprostá solução oftálmica junto com outros medicamentos oftálmicos para diminuir a pressão intraocular. Se mais de um produto oftálmico estiver sendo utilizado, deve usá-los com intervalo mínimo de 5 minutos.

As pomadas oftálmicas devem ser administradas por último.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas provenientes de estudos clínicos (vide tabela abaixo) estão listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (> 1/10), comum (> 1/100 e < 1/10), incomum (> 1/1.000 e < 1/100) rara (> 1/10.000 e < 1.000), ou muito rara (< 1/10.000).

Classificação por sistema de órgão	Reações adversas
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum: hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: dor de cabeça Raras: tontura, disgeusia

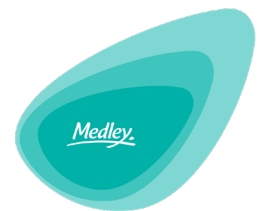


Distúrbios oculares	<p>Muito comum: hiperemia ocular</p> <p>Comum: dor nos olhos, prurido ocular, olho seco, irritação ocular, hiperpigmentação da íris, desconforto ocular</p> <p>Incomum: erosão da córnea, ceratite ponteadada, ceratite, irite, catarata, acuidade visual reduzida, conjuntivite, inflamação na câmara anterior, blefarite, visão turva, fotofobia, edema periorbital, prurido nas pálpebras, secreção nos olhos, crosta na margem da pálpebra, aumento de lágrimas, eritema da pálpebra, crescimento de cílios</p> <p>Raras: uveíte, iridociclite, herpes simplex oftálmica, folículos conjuntivais, edema da conjuntiva, hipoestesia ocular, inflamação no olho, triquíase, pigmentação da câmara anterior, astenopia, alergia ocular, eczema da pálpebra, irritação da pálpebra, hiperpigmentação dos cílios, espessamento dos cílios</p>
Distúrbios cardíacos	Raras: frequência cardíaca diminuída, palpitações
Distúrbios vasculares	Rara: hipertensão e hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Rara: asma, dispneia, disfonia, tosse, rinite alérgica, dor orofaríngea, desconforto nasal, secreção nasal
Distúrbios gastrointestinais	Raras: boca seca, constipação
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	<p>Incomum: hiperpigmentação da pele, hipertricose</p> <p>Raras: alteração da cor da pele, madarose, eritema, alterações da cor do cabelo, rash</p>
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Rara: Artralgia, dor musculoesquelética
Distúrbios gerais e condição no local da administração	Rara: astenia

Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com travoprostá através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável sua frequência, que, portanto, é categorizada como desconhecida. As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada Classe de Sistema de Órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente.

Classificação por sistema de órgão	Reações Adversas
Distúrbios psiquiátricos	Depressão, ansiedade, insônia
Distúrbios oculares	Edema macular, aprofundamento dos sulcos palpebral
Distúrbios do ouvido e labirinto	Tinido
Distúrbios cardíacos	Arritmia, taquicardia, dor no peito



Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Epistaxe
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, vômito, náusea, dor abdominal
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Prurido
Distúrbios renais e urinários	Disúria, incontinência urinária
Laboratoriais	Aumento de antígeno prostático específico

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

10. SUPERDOSE

Uma superdose tópica não é susceptível de estar associada à toxicidade. O tratamento de uma ingestão acidental deve ser sintomático e de suporte.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS - 1.8326.0249

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP nº 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

CNPJ: 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

IB180822



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/08/2022.

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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/08/2022	4571118/22-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/08/2022	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL OFT CT ENV AL FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
09/04/2021	1361194/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/03/2021	0910147/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/03/2021	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL OFT CT ENV AL FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
18/01/2021	0231474/21-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP: DIZERES LEGAIS VPS: 9. REAÇÕES ADVERSAS / DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL OFT CT ENV AL FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
19/02/2020	0515054/20-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2020	0291318/20-6	11010 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	29/01/2020	VP: DIZERES LEGAIS VPS: 9. REAÇÕES ADVERSAS / DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL OFT CT ENV AL FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML

24/10/2019	2581883/19-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2019	2325034/19-8	11004 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	03/10/2019	VP/VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL OFT CT ENV AL FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
27/02/2018	0152080/18-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2018	0085579/18-1	1107 – RDC 73/2016 - GENÉRICO - Substituição de local de embalagem secundária do medicamento	01/02/2018	VP/VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL OFT CT ENV AL FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
10/10/2016	2372085/16-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/08/2016	2197185/16-4	Notificação de alteração de texto de bula	18/08/2016	VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL OFT CT ENV AL FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML

18/07/2016	2092423/16-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2016	1878344/16-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/06/2016	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES / 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL OFT CT ENV AL FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
28/04/2016	1637706/16-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP/VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL OFT CT ENV AL FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
11/11/2015	0982431/15-6	10452 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	17/08/2015	N/A	Notificação da Alteração de Texto de Bula	17/08/2015	VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS: 4. CONTRAINDICAÇÕES / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES / 9. REAÇÕES ADVERSAS / 10. SUPERDOSE	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL OFT CT ENV AL FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
21/09/2015	0837201/15-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2014	1027760/14-9	1959 - GENERICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	22/06/2015	VP/VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL OFT CT ENV AL FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
15/05/2015	0427549/15-7	10452 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	22/04/2015	0348721/15-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula	22/04/2015	VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 4. CONTRAINDICAÇÕES	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL OFT CT ENV AL FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
25/09/2014	0801234/14-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2014	0801234/14-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2014	VP/VPS: Versão inicial	VP/VPS	0,04 MG/ML SOL OFT CT ENV AL FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML