



## **MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE – RDC 47/2009**

### **REFRESH ADVANCED®**

**carmelose sódica 5 mg/ml, glicerol 10 mg/ml e polissorbato 80 5 mg/ml**

### **APRESENTAÇÃO**

Emulsão Oftálmica Estétil

Frasco plástico conta-gotas contendo 3ml, 10ml ou 15ml de emulsão oftálmica estétil de carmelose sódica (5,0 mg/ml), glicerol (10,0 mg/ml) e polissorbato 80 (5,0 mg/ml).

### **VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada ml (29 gotas) contém: 5 mg de carmelose sódica, 10 mg de glicerol e 5 mg de polissorbato 80.

Veículo: Purite® (complexo oxiclora estabilizado) 0,01% como conservante, ácido bórico, óleo de rícino, eritritol, levocarnitina, Pemulen® TR-2 (carbômer 1342), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água purificada.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

REFRESH ADVANCED® é indicado em indivíduos com sintomas de secura ocular leve, moderada ou intensa (hidrata a superfície dos olhos para melhorar os sintomas de pontadas, sensação de areia ou corpo estranho causados por fatores ambientais e também proporciona melhora do desconforto ocular e sintomas visuais causados pela redução da frequência de piscar devido ao ato prolongado de assistir televisão ou de permanecer em trabalho concentrado na tela do computador).

REFRESH ADVANCED® é indicado para indivíduos com sinais e sintomas característicos da doença do olho seco (proporciona melhora temporária do ardor, irritação e desconforto devido à secura do olho ou exposição ao vento ou sol, e, pode ser utilizado como protetor contra irritação ocular, inclusive em pacientes com redução da função da glândula meibomiana).

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia clínica de REFRESH ADVANCED<sup>®</sup> foi avaliada nos seguintes estudos clínicos: Estudo clínico multicêntrico, duplo-mascarado, randomizado, de três tratamentos, três períodos, cruzado para comparar a segurança e tolerabilidade de duas formulações em emulsão oftálmica multidose de nova geração [NGE], em gotas oftálmicas (formulações 9963X e 9965X) com o REFRESH DRY EYE THERAPY<sup>®</sup> [DET] lubrificante em gotas oftálmicas (9524X) em indivíduos com sintomas de olho seco leves, moderados ou graves. Foram randomizados 47 indivíduos e todos completaram o estudo. Houve diferenças acentuadas entre as sequências dos grupos com relação à idade, sexo, ou raça. Em todas as oito questões de tolerabilidade, as 2 formulações NGE se mostraram melhor toleradas do que a DET quando medidas pelos escores médios. Em 4 dessas questões, houve um efeito do tratamento estatisticamente significativo: 1) A gota é confortável no seu olho? ( $p=0,027$ ); 5) Quanta viscosidade você apresenta com a gota no seu olho? ( $p=0,025$ ); 6) Quanto Borramento você apresenta com a gota no seu olho? ( $p=0,001$ ); 7) Quanto ardor / pontada/ você sente com a gota no seu olho? ( $p=0,008$ ). Nessas 4 questões, para a comparação pareada entre as gotas, ambas as formulações NGE foram significativamente superiores ( $p\leq 0,022$ ) do que a DET, exceto para a formulação contendo óleo de rícino na questão 5 (viscosidade,  $p=0,116$ ). De modo geral, as duas formulações candidatas NGE apresentaram melhor tolerabilidade em relação ao produto de referência DET.<sup>1</sup>

Estudo multicêntrico, duplo-mascarado, randomizado, para comparar a segurança, eficácia e aceitação pelos pacientes, de duas formulações em emulsão oftálmica multidose de nova geração [NGE], em gotas oftálmicas com o REFRESH DRY EYE THERAPY<sup>®</sup> [DET] durante três meses, em indivíduos portadores de doença do olho seco. Foram randomizados 288 indivíduos neste estudo: NGE óleo de rícino/oliva (97); NGE óleo de rícino (95); ou DET (96). Destes, 256 indivíduos (88,0%) completaram o período de três meses do estudo. Nesta população com síndrome do olho seco leve a grave, a análise principal de intenção de tratar da Avaliação Subjetiva dos Sintomas de Secura ocular (SESoD) confirma que ambas as formulações de NGE óleo de rícino / oliva [9665X] e NGE óleo de rícino [9663X] não são inferiores ao DET (9524X) na redução do escore SESoD. Além disso, a análise pelo protocolo do SESoD e os resultados globais das variáveis secundárias de eficácia (OSDI, tempo de quebra do filme de lágrima) confirmam esta conclusão. A tolerabilidade, aceitação pelos pacientes e padrão global dos eventos adversos neste estudo favoreceram a formulação de NGE óleo de rícino [9963X].<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Allergan, Inc. CSR AG9965-001 (Dated 19 Aug 2010): A multi-center, double-masked, randomized, three treatment, three period, crossover study to compare de safety and tolerability of two Next Generation Emulsion (NGE) multi-dose eye drop formulations (9963X



e 99965X) with REFRESH DRY EYE THERAPY® [DET] lubricant eye drops (9524X) in subjects with mild, moderate, or severe symptoms of dry eye.

<sup>2</sup>Allergan, Inc. CSR AG9965-002 (Dated 15 Dec 2010): A multi-center, double-masked, randomized study to compare de safety, efficacy and acceptability of two Next Generation Emulsion (NGE) eye drop formulations with REFRESH DRY EYE THERAPY® [DET] for three months in subjects with dry eye disease.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

REFRESH ADVANCED® é uma emulsão estéril, acondicionada em frascos de múltiplas doses, contendo o lubrificante carmelose sódica, uma substância com propriedades mucoadesivas, o glicerol e o polissorbato 80 que são demulcentes. A solução contém um conservante, o Purite® (complexo oxiclora estabilizado).

#### **Mecanismo de ação**

O mecanismo de ação da carmelose sódica se baseia em suas propriedades físicas que proporcionam um efeito lubrificante e tempo de permanência prolongado nos olhos. A carmelose aumenta a viscosidade da lágrima e apresenta propriedades pseudoelástica (isto é, a viscosidade diminui com o aumento da tensão de corte). Uma vez que a carmelose sódica é um polímero iônico contendo grupos carboxila e hidroxila, sua estrutura química é semelhante à mucina no filme de lágrima, e assim, apresenta propriedades mucoadesivas. Estas propriedades proporcionam tempos de permanência prolongados no olho, que aliviam os sintomas de deficiência de lágrima.

O mecanismo de ação do glicerol se baseia em suas propriedades físicas. Na farmacopéia americana, o glicerol é descrito como um demulcente oftálmico, um agente que é aplicado topicamente no olho para proteger e lubrificar as superfícies da membrana mucosa e melhorar a secura e irritação ocular.

O mecanismo de ação do polissorbato 80 na emulsão oftálmica se baseia em suas propriedades físicas. Na farmacopeia americana o polissorbato 80 é descrito como um demulcente oftálmico, um agente que é aplicado topicamente no olho para proteger e lubrificar a superfícies da membrana mucosa e melhorar a secura e irritação ocular.

#### **Farmacocinética**

Não foram realizados estudos de farmacocinética. Considerando que a carmelose sódica e o polissorbato 80 não são absorvidos sistemicamente, não se espera que os demais tecidos no organismo sejam atingidos a partir da administração tópica oftálmica de REFRESH ADVANCED®.



O glicerol é uma molécula pequena encontrada no organismo como composto metabólito natural. Na baixa concentração presente no produto REFRESH ADVANCED® ele se mistura com a quantidade total de glicerol nos tecidos orgânicos sem efeito significativo.

### **Toxicologia não clínica**

#### **Carcinogenicidade, mutagenicidade e alterações da fertilidade:**

Não foi observada evidência de carcinogenicidade nos estudos após administração oral em ratos e camundongos que receberam doses de carmelose variando de aproximadamente 1000 mg/kg/dia a 10.000 mg/kg/dia. Injeções subcutâneas semanais de 1ml de carmelose 2% (equivalente a 20mg/dia) aplicadas em ratos, durante 73 semanas produziram fibrosarcoma no local da injeção onde foram encontrados depósitos de carmelose. A malignidade local mais provavelmente foi causada pela irritação crônica. Não foram observados efeitos mutagênicos com a carmelose no teste de Ames com e sem ativação. O glicerol não foi genotóxico nos testes de mutagenicidade e de aberração cromossômica em células de mamíferos. Nos estudos em roedores não foram observadas evidências de carcinogenicidade com o glicerol.

Os estudos de fertilidade de várias gerações mostraram que não houve efeitos da carmelose em doses de até 1000 mg/kg/dia sobre a fertilidade em ratos. Essas doses em ratos foram aproximadamente 16.000 vezes maiores do que a exposição clínica máxima esperada de 0,06 mg/kg/dia (na dose de 6 gotas/olho/dia em pessoas com 50kg), partindo da premissa de que toda a dose é absorvida.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Não são conhecidas contraindicações para este medicamento.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Para evitar contaminação ou possível lesão ocular, evitar o contato do conta-gotas com qualquer superfície e evitar o contato com os olhos. Recoloque a tampa no frasco após a utilização.

Não utilizar o produto se a embalagem apresentar evidência de violação. Não utilizar o produto se a emulsão estiver com a coloração alterada.

O uso do produto deve ser descontinuado e o médico deve ser consultado se ocorrer dor ocular, alterações da visão, vermelhidão contínua ou irritação dos olhos, ou se ocorrer piora dos sintomas.

### **Gravidez e Lactação**

Não se dispõe de dados específicos de estudos sobre o uso de REFRESH ADVANCED® durante a gestação e lactação em humanos; entretanto, estudos em animais com a



carmelose não demonstraram quaisquer efeitos prejudiciais durante a gestação. Os estudos em animais utilizando glicerol não evidenciaram teratogenicidade.

REFRESH ADVANCED<sup>®</sup> também não foi estudado em mulheres durante a lactação; entretanto, não é esperado que o produto apresente absorção sistêmica significativa, e, portanto ele não deve ser excretado pelo leite humano.

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

#### **Pacientes pediátricos**

A eficácia e segurança de REFRESH ADVANCED<sup>®</sup> não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

#### **Pacientes idosos**

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

#### **Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico**

Quando mais de um medicamento tópico oftálmico estiver sendo utilizado pelo paciente, deve ser respeitado o intervalo de pelo menos 5 minutos entre a administração dos medicamentos para evitar efeitos de washout.

#### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas**

REFRESH ADVANCED<sup>®</sup> pode causar borramento transitório da visão, que pode alterar a habilidade de dirigir ou operar máquinas. O paciente deve aguardar até que sua visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não são conhecidas interações entre REFRESH ADVANCED<sup>®</sup> e outras substâncias de uso tópico ocular.

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

REFRESH ADVANCED<sup>®</sup> deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 18 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 180 dias.**

REFRESH ADVANCED<sup>®</sup> é uma emulsão uniforme branca, opaca à ligeiramente translúcida.

**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 ou 2 gotas aplicadas no(s) olho(s) afetado(s), conforme necessário.

Se utilizado para cuidados pós-cirúrgicos (por exemplo, após cirurgia de correção visual - LASIK - laser assisted in-situ keratomileusis) recomenda-se que o paciente siga as instruções do seu médico.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Assim como qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação de REFRESH ADVANCED®.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): sensação anormal no olho, irritação, desconforto e dor ocular, visão borrada, acuidade visual reduzida.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação 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. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

A possibilidade de intoxicação sistêmica a partir da superdose tópica não é esperada após o uso de REFRESH ADVANCED® e também não são esperados efeitos colaterais tóxicos em casos de ingestão acidental de superdose do produto.

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

**SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR. NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.**

Reg. ANVISA/MS – 1.0147.0181

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

**Fabricado por:** Allergan Sales, LLC

Waco, Texas - EUA

**Registrado por:** Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Av. Dr. Cardoso de Melo, 1855

Bloco 1 - 13º andar - Vila Olímpia

São Paulo - CEP 04548-005

CNPJ: 43.426.626/0001-77

**Importado por:** Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Guarulhos, São Paulo

Indústria Brasileira

® Marca Registrada de Allergan, Inc.

**Serviço de Atendimento ao Consumidor:**

**0800-14-4077 - Discagem Direta Gratuita**



Papel Reciclável

© 2013 Allergan, Inc

CCDS V1.0 – Sep. 2011\_V.RA02\_13

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (24/02/2014).**