



RELESTAT®

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Solução Oftálmica Estéril

Frasco plástico conta-gotas contendo 5 ml ou 10 ml de solução oftálmica estéril de cloridrato de epinastina (0,5 mg/ml).

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



APRESENTAÇÕES

Solução Oftálmica Estérel

Frasco plástico conta-gotas contendo 5 ml ou 10 ml de solução oftálmica estérel de cloridrato de epinastina (0,5 mg/ml).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada ml (27 gotas) contém: 0,5 mg* de cloridrato de epinastina (0,0172 mg/gota).

Veículo: cloreto de benzalcônio, fosfato monobásico de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, edetato dissódico, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água purificada q.s.p.

(*) equivalente a 0,44 mg de epinastina

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

RELESTAT® é indicado para o tratamento e/ou prevenção de sinais e sintomas de conjuntivite alérgica sazonal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O programa de desenvolvimento de Fases II e III incluiu estudos clínicos de modelo de alergia.

Ao todo foram realizados 13 estudos clínicos, sendo dois em voluntários sadios adultos; um em indivíduos pediátricos; e os outros, em pacientes com conjuntivite alérgica sazonal. Um estudo foi de provocação alérgica conjuntival, quatro foram realizados em câmara de provocação de Viena e cinco foram estudos ambientais de campo.

Ao todo foram estudados 710 indivíduos tratados com cloridrato de epinastina a 0,05% em solução oftálmica. Foram realizados estudos comparativos com placebo (veículo) e com a levocabastina, outro anti-histamínico de uso tópico ocular aprovado para o tratamento da conjuntivite alérgica. ¹



A solução de cloridrato de epinastina a 0,05% foi eficaz no tratamento dos sintomas da conjuntivite alérgica sazonal, sendo que a concentração escolhida proporcionou o melhor equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade. A análise em separado dos sintomas de conjuntivite alérgica mostrou que a epinastina 0,05% (n=118) foi superior ao veículo (n=62) e não inferior a levocabastina 0,05% (n=118) na redução do escore do pior prurido do dia ($p < 0,05$) e que tanto a epinastina quanto a levocabastina reduziram a hiperemia ocular ($p=0,126$). Em um estudo a epinastina (n=168) se mostrou superior a levocabastina (n=85) na redução dos sintomas de prurido ($p=0,048$) e na soma dos escores de prurido, lacrimejamento e sensação de corpo estranho nos olhos ($p=0,01$) nos pacientes com conjuntivite alérgica durante as seis semanas de duração do estudo. De acordo com a avaliação de eficácia global feita pelo pesquisador, em um dos estudos, a epinastina (n=68) foi mais eficaz do que o placebo (n=264) [epinastina - 63% *versus* placebo - 44% ($p < 0,05$)] e, em outro estudo, a epinastina (n=168) não foi inferior à levocabastina (n=85) [epinastina - 68% *versus* levocabastina - 60% ($p=0,012$)].²

¹ Allergan, Inc. CSR 198027-001: A Single-Center, Double-Masket, Randomized, Vehicle-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Epinastine Hydrochloride 0,05% Ophthalmic Solution Used as a Single Dose on Two Occasions in the Conjunctival Antigen Challenge Model in Patient with History of Allergic Conjunctivitis (2001).

² Allergan, Inc. CSR 198027-003: A Multicenter, Double-Masket, Randomized, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Epinastine Hydrochloride 0,05% Ophthalmic Solution Compared to Vehicle of Epinastine or to Levocabastine 0,05% Ophthalmic Suspension Used Twice Daily for 8 Weeks in an Environmental Study in Adult and Pediatric Patients with Seasonal Allergic Conjunctivitis (2001).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

RELESTAT[®], solução oftálmica, apresenta como princípio ativo o cloridrato de epinastina, que é uma substância com potente atividade antialérgica.

É um antagonista direto dos receptores H₁ com elevada afinidade de ligação para os receptores H₁ e também tem provado afinidade para os receptores H₂ da histamina. Além disso, apresenta também afinidade para os receptores adrenérgicos α_1 -, α_2 - e 5-HT₂. Sua afinidade para os receptores colinérgicos, dopaminérgicos e vários outros, é baixa. A epinastina não atravessa a barreira hemoliquórica e, portanto não induz o aparecimento de efeitos secundários no sistema nervoso central, isto é, não é sedativa.

Além da atividade anti-histamínica, a epinastina apresenta um efeito sobre as células inflamatórias, inibindo a degranulação dos mastócitos e reduzindo o acúmulo de neutrófilos inflamatórios; apresenta uma atividade estabilizadora sobre os mastócitos, efeito este atribuído à inibição da incorporação de cálcio nos mastócitos, à inibição da liberação de cálcio dos reservatórios intracelulares de cálcio e à inibição da liberação de mediadores inflamatórios. Estudos experimentais mostraram que a epinastina não apresenta propriedades pró-arrítmicas, já que não produz efeitos eletrofisiológicos ao nível do

intervalo QT, mesmo em doses até três mil vezes superiores à dose preconizada para uso tópico oftálmico e que não influencia a função renal. A epinastina não induziu taquifilaxia em tratamentos contínuos por até seis semanas, e foi bem tolerada.

Após administração oral em humanos, a epinastina apresentou efeitos anti-histamínicos e antialérgicos na reação de rubor e urticária induzidos por histamina, bem como no induzido por histamina e antígeno. O cloridrato de epinastina exerce apenas pequenos efeitos anticolinérgicos, mesmo, com uma dose única oral de 100 mg. A função psicomotora não foi afetada por doses orais únicas de até 40 mg.

Farmacocinética

A cinética ocular e distribuição de epinastina marcada radiativamente (^{14}C) foram estudadas após aplicação tópica em coelhos albinos e não albinos. Os tecidos com maiores níveis de radioatividade foram observados na córnea, conjuntiva, membrana nictitante, esclerótica, corpo ciliar da íris e coroide, sendo a radioatividade indiscutivelmente mais baixa no humor aquoso, retina, cristalino, humor vítreo e plasma.

Nessas estruturas o T_{max} experimental foi de 0,5 horas, exceto para o humor aquoso no qual foi de 1 hora, e corpo ciliar, cristalino e coroide que foi de 4 horas. Após administração única ocular em coelhos, a biodisponibilidade absoluta da epinastina na circulação sistêmica é de aproximadamente 5%.

A concentração plasmática máxima em coelhos após administração de dose única de 50 μl (0,3%) é de 5 ng/ml e ocorre dentro de 5 minutos após a dose.

A absorção sistêmica provavelmente ocorre através da via trabecular.

Em humanos, após administração ocular da solução oftálmica a 0,05%, a concentração sistêmica de epinastina é menor que 1 ng/ml. Após administração sistêmica em ratos, a epinastina e seus metabólitos atravessaram a barreira placentária produzindo exposição fetal. A epinastina marcada radiativamente também foi excretada no leite.

A ligação às proteínas plasmáticas é da ordem de 64% em humanos na concentração de 20 mg/ml. O volume de distribuição no estado de equilíbrio foi de 417,3 l.

O metabolismo em humanos é mínimo porque a epinastina inalterada foi o principal componente encontrado na urina (81% da dose total). A meia vida de eliminação plasmática terminal foi de cerca de 8 horas após administração oral e intravenosa em humanos. A depuração sistêmica e renal foi de 55,7 e 30-32 l/hora respectivamente, indicando que a excreção renal é a principal via de eliminação. A farmacocinética da epinastina é linear dentro de uma variação de dose oral de 10 a 40 mg/dia.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

Os dados dos estudos pré-clínicos mostraram que não existem riscos específicos para o uso em humanos, com base nos estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade reprodutiva.



Os estudos de mutagenicidade evidenciaram uma resposta negativa nos testes de Ames / *Salmonella* e em estudos atogenéticos em linfócitos humanos.

A epinastina foi negativa nos outros estudos *in vitro* de determinação uvrA em *E. coli* WP2, na avaliação de transformação celular em células de embrião de hamster sírio, e foi negativa nos estudos *in vivo* e *in vitro* (avaliação da síntese de DNA não planejada em hepatócitos de ratos). A epinastina foi negativa nos estudos citogenéticos *in vivo* de avaliação micronuclear em camundongos, e avaliação citogenética da medula óssea em hamster chinês.

Um estudo de 18 meses ou 2 anos de administração da epinastina por via oral em camundongos ou ratos, respectivamente, mostrou que a epinastina não é carcinogênica em doses acima de 40 mg/kg, que é 40 mil vezes maior do que a dose ocular máxima recomendada prevista para uso em humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

RELESTAT[®] é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade a epinastina, cloreto de benzalcônio ou a qualquer um dos componentes do produto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

RELESTAT[®] é de uso tópico ocular apenas. Não deve ser utilizado para injeção ou por via oral.

Gravidez e Lactação

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C.

Não foram realizados estudos clínicos controlados com RELESTAT[®] solução oftálmica em mulheres durante a gestação. A segurança de cloridrato de epinastina comprimidos (10 ou 20 mg uma vez ao dia) foi avaliada em 11 mulheres grávidas. Não foram observadas reações adversas e também não houve influência da epinastina para as mulheres grávidas, no parto ou para o recém-nascido.

Considerando que nem sempre os resultados dos estudos sobre reprodução em animais permitem prever a resposta em humanos, RELESTAT[®] somente deve ser utilizado durante a gestação se os benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.

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

Lactação

Um estudo em ratas lactantes mostrou que a epinastina é excretada pelo leite. Não se sabe se a epinastina é excretada pelo leite humano ou não. Considerando que muitas substâncias são excretadas no leite humano, recomenda-se cautela quando RELESTAT[®] for administrado a mulheres durante a lactação.

Pacientes pediátricos

Não foram realizados estudos clínicos controlados com RELESTAT[®] em crianças menores de 3 anos de idade. A segurança da administração ocular de epinastina solução oftálmica foi avaliada em 96 crianças entre 3 e 12 anos de idade, e foi considerada segura e bem tolerada. A segurança e eficácia de epinastina foi estabelecida em pacientes acima de 12 anos de idade. A administração da solução tópica de epinastina por até 8 semanas foi segura e bem tolerada.

Pacientes idosos

RELESTAT[®] não foi estudado em pacientes com idade superior a 65 anos. Porém, dados de segurança pós-comercialização da formulação de epinastina comprimidos (acima de 20 mg uma vez ao dia) indicaram que não há recomendações especiais para pacientes idosos, comparado com pacientes adultos mais jovens. Portanto, não são necessários ajustes de dose para pacientes idosos.

Pacientes que utilizam lentes de contato

RELESTAT[®] não deve ser aplicado 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 de RELESTAT[®] e aguardar 10-15 minutos para recolocá-las.

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 10 minutos entre a administração dos medicamentos.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

Não há recomendações especiais com relação ao uso de RELESTAT[®] em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática. O produto não foi estudado especificamente em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, porém, a segurança sistêmica da epinastina em comprimidos para administração oral, nas doses acima de 20 mg uma vez ao dia indicaram que não foram observadas reações adversas no grupo de indivíduos com insuficiência renal. No grupo de indivíduos com insuficiência hepática, foi observado que a incidência de reações adversas foi maior neste grupo em comparação com indivíduos sem insuficiência hepática. A dose diária de 10 mg de epinastina em comprimidos é mais de 100 vezes maior do que a dose diária preconizada para RELESTAT[®]. Além disso, o metabolismo da epinastina em humanos é mínimo (<10%). Portanto a posologia para indivíduos com insuficiência renal e/ou hepática deve ser a mesma preconizada para adultos sem insuficiência renal e/ou hepática.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Assim como qualquer medicamento tópico ocular, se ocorrer visão embaçada após instilação, o paciente deve esperar não deve dirigir ou lidar com máquinas até que sua visão esteja normalizada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há estudos realizados para avaliar a interação medicamentosa específica com RELESTAT[®].

Não são previstas interações entre a epinastina e outras drogas em humanos uma vez que as concentrações sistêmicas de epinastina são extremamente baixas após administração tópica ocular.



Além disso, a epinastina é excretada principalmente sob a forma inalterada em humanos indicando um baixo nível de metabolismo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

RELESTAT[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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 30 dias.

RELESTAT[®] é uma solução estéril límpida, incolor.

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 oftálmico. Pacientes devem ser instruídos a não encostar a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer, para evitar contaminação do frasco e do colírio.

A dose recomendada para pacientes pediátricos, adultos e idosos é de 1 gota no saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s) 2 vezes ao dia, ou a critério médico.

Quando mais de um medicamento tópico oftálmico estiver sendo utilizado pelo paciente, deve ser respeitado o intervalo de pelo menos 10 minutos entre a administração dos medicamentos.

O tratamento deve ser mantido até desaparecimento completo dos sintomas, ou durante o período de exposição (até que a estação alérgica tenha passado ou até que a exposição ao agente alérgico tenha terminado). Não há experiência de estudos clínicos com o uso de RELESTAT[®] por mais de oito semanas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em indivíduos que participaram de estudos clínicos controlados, duplo-cegos, a incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento com RELESTAT[®] foi menos de 10%. A maioria dos eventos adversos foi ocular e de intensidade leve; não foram observados eventos adversos graves.

As reações adversas oculares relatadas mais comumente com RELESTAT[®], por ordem de frequência foram:

Reação comum (>1/100 e <1/10): sensação de ardor nos olhos e irritação nos olhos.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): dor de cabeça, hiperemia conjuntival, prurido nos olhos, distúrbios visuais, secreção nos olhos, secura ocular, asma, irritação nasal, rinite, alteração do paladar.



Outras reações adversas relatadas após a comercialização de RELESTAT® foram: hiperemia ocular, aumento de lacrimejamento, dor nos olhos, inchaço dos olhos, edema palpebral, reação de hipersensibilidade, incluindo sintomas ou sinais de alergia ocular e tópica.

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

10. SUPERDOSE

Após instilação de epinastina 0,3% em solução oftálmica três vezes ao dia, que corresponde a 9 vezes a dose diária recomendada para RELESTAT®, foi observada miose, sem influência sobre a acuidade visual ou outros parâmetros oculares. Não há relatos de superdose decorrente de uso tópico da solução de epinastina a 0,05%. É pouco provável a ocorrência de superdosagem já que um frasco de 5 ml de RELESTAT® contém 2,5 mg de epinastina, que é uma quantidade significativamente menor que a dose diária indicada para a epinastina administrada por via oral. Portanto não é provável a ocorrência de intoxicação após ingestão oral, mesmo se todo o conteúdo do frasco for ingerido.

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

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0163

Farm. Resp.: Dra. Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Fabricado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA.

Guarulhos - São Paulo

Indústria Brasileira

Registrado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA.

Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105

Torre 3 - 18º andar - Cidade Monções

São Paulo - CEP 04571-900

CNPJ: 43.426.626/0001-77

© 2023 Allergan. Todos os direitos reservados.

RELESTAT e seu design são marcas registradas da Boehringer Ingelheim International GmbH.

Todas as marcas registradas são de propriedade de seus respectivos donos.

Licenciado pela Boehringer Ingelheim Int.



**Serviço de Atendimento ao Consumidor:
0800-014-4077 - Discagem Direta Gratuita**



Papel Reciclável

BU01

**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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
05/06/2023	-	0451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Atualização do número de telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) Inclusão de frase referente ao detentor da marca registrada do produto: "RELESTAT e seus desenho são marcas registradas da Boehringer Ingelheim International GmbH."	VP VPS	0,5 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS PEBD OPC X 5 ML
07/07/2021	2636284214	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação da numeração do controle interno da empresa para o versionamento de bulas.	VPS	0,5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML 0,5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML
14/04/2021	1428927/21- 0	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação da bula do profissional da saúde, para adequação de frase para o sistema Vigimed (RDC 406/20)	VPS	0,5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML 0,5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML
11/04/2018	0279346/18- 6	10451 - MEDICAMEN TO NOVO -	n/a	n/a	n/a	n/a	Atualização dos dizeres legais quanto ao endereço da matriz.	VP e VPS	0,5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML

		Notif. de alteração de texto de bula - RDC 60/12					<p>Atualização de logomarca da empresa.</p> <p>Adequação da bula conforme "Company core Data Sheet" versão 4.0:</p> <p>VP:</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS:</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>		0,5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML
27/06/2013	05150071/38	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	<p>Atualização dos dizeres legais quanto ao nome do Responsável Técnico.</p> <p>Adequação da bula conforme "Company core Data Sheet" versão 3.0:</p> <p>VP:</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	VP e VPS	<p>0,5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML</p> <p>0,5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML</p>

							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--