



## **RESTASIS®**

**ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

**Emulsão Oftálmica Estéril**

**Caixa contendo 30 flaconetes de dose única. Cada flaconete contém 0,4 mL de emulsão oftálmica estéril de ciclosporina (0,5 mg/mL)**

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

## **Restasis®** **ciclosporina 0,05%**

### **APRESENTAÇÃO**

Emulsão Oftálmica Estérel

Caixa contendo 30 flaconetes de dose única. Cada flaconete contém 0,4 mL de emulsão oftálmica estérel de ciclosporina (0,5 mg/mL).

### **VIA DE ADMINISTRAÇÃO OFTÁLMICA**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada mL contém: 0,5 mg de ciclosporina.

Veículo: glicerina, óleo de rícino, polissorbato 80, carbômer 1342, água purificada e hidróxido de sódio para ajuste do pH.

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

#### **1. INDICAÇÕES**

RESTASIS® emulsão oftálmica é indicado para aumentar a produção de lágrimas em pacientes cuja produção é supostamente suprimida devido à inflamação ocular associada à ceratoconjuntivite seca (síndrome do olho seco).

O aumento da produção de lágrimas não foi observado em pacientes recebendo medicamentos oftálmicos anti-inflamatórios ou usando tampões para ocluir o sistema de drenagem lacrimal.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Foram realizados estudos clínicos<sup>1,2,3</sup> multicêntricos, duplo-mascarados, de grupos paralelos, randomizados, veículo-controlado para avaliar a segurança e eficácia da emulsão oftálmica de ciclosporina 0,05% e 0,1% com 1 gota administrada em cada olho duas vezes ao dia em pacientes com ceratoconjuntivite seca leve a moderada. Os pacientes foram randomizados para ciclosporina 0,05% ou 0,1% ou seu veículo comum (contendo óleo de rícino 1,25%) numa proporção de 1:1:1. Nestes estudos, após a fase inicial do tratamento mascarado de 6 meses de duração, todos os pacientes foram elegíveis



para continuar com a terapia de ciclosporina (aqueles alocados para veículo na fase inicial do tratamento passaram a receber ciclosporina 0,1% de forma mascarada).

Todos os estudos demonstraram a eficácia da emulsão oftálmica de ciclosporina 0,05% e 0,1% no tratamento de pacientes com ceratoconjuntivite seca moderada a severa. Melhoras em relação aos valores basais em ambas as variáveis objetivas e subjetivas de eficácia foram evidentes logo no Mês 1 do tratamento. A superioridade estatística sobre o veículo foi demonstrada por alguns parâmetros de eficácia em alguns momentos em todos os estudos. O veículo não superou a ciclosporina em nenhum momento.

<sup>1</sup> 192371-002 A multicenter, double-masked, randomized, vehiclecontrolled, parallel-group study of the safety and efficacy of cyclosporine 0.05% and 0.1% ophthalmic emulsions used twice daily for up to one year in patients with moderate to severe keratoconjunctivitis sicca. Allergan, 1998.

<sup>2</sup> 192371-003 A multicenter, double-masked, randomized, vehiclecontrolled, parallel-group study of the safety and efficacy of cyclosporine 0.05% and 0.1% ophthalmic emulsions used twice daily for up to one year in patients with moderate to severe keratoconjunctivitis sicca. Allergan, 1998.

<sup>3</sup> 192371-501 6 month, randomised multicentre, double masked, and vehicle controlled study with ciclosporin 0.05% and 0.1% 18 month extension phase with patients continuing to receive ciclosporin 0.05% or 0.1% as in first 6 months. Vehicle patients switched to ciclosporin 0.1%

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Farmacodinâmica**

A ceratoconjuntivite seca (síndrome crônica do olho seco) é uma síndrome de múltiplas etiologias, que apresentam em comum uma inflamação baseada no sistema imune das glândulas lacrimais e da superfície ocular.

A emulsão oftálmica de ciclosporina apresenta atividade anti-inflamatória/imunomoduladora por inibir a ativação do NF- $\kappa$ B, um fator nuclear envolvido na regulação dos genes de citocinas de resposta imune e pró-inflamatória, como TNF, IL-1, IL-2, e IL-8. Ele impede a síntese e/ou secreção de diversas citocinas pró-inflamatórias TH1, como IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-8 e TNF- $\alpha$ . Sabe-se que ele aumenta a secreção de citocinas anti-inflamatórias do tipo TH2, incluindo IL-13. Acredita-se que a IL-13 seja uma das principais proteínas envolvidas na regulação da produção de TH2 (citocina anti-inflamatória).

Embora a ciclosporina afete uma série de mecanismos imune, ela permite que a função crítica da imunidade do hospedeiro fique intacta.

A superfície ocular ainda pode ter como mecanismo de defesa as células T, bem como células B, fagócitos e outras células de resposta imune. A evidência para integridade do sistema imune da superfície



ocular é demonstrada pela ausência de infecções oculares oportunistas encontradas em animais e humanos.

#### **Farmacocinética**

As concentrações sanguíneas de ciclosporina foram medidas utilizando cromatografia líquida de alta pressão associado à espectrofotometria de massas com limite de quantificação de 0,1 ng/mL. As concentrações sanguíneas de ciclosporina em todas as amostras colhidas, após administração oftálmica de RESTASIS<sup>®</sup>, duas vezes ao dia, durante 12 meses, em humanos, estiveram abaixo do limite inferior de quantificação (0,1 ng/mL) em todos os indivíduos. Não houve acúmulo detectável da droga no sangue durante 12 meses de tratamento com RESTASIS<sup>®</sup>.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

RESTASIS<sup>®</sup> emulsão oftálmica é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à ciclosporina ou aos demais componentes da fórmula do produto.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes portadores de infecção ativa ocular.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

RESTASIS<sup>®</sup> é de uso oftálmico.

A fim de se evitar contaminação, não tocar a ponta do flaconete nos olhos, nos dedos nem em qualquer outra superfície.

RESTASIS<sup>®</sup> emulsão oftálmica, não foi estudado em pacientes com histórico de ceratite herpética recorrente.

#### **Gravidez e lactação**

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C.

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres durante a gestação. A emulsão oftálmica de ciclosporina 0,05% não é absorvida sistematicamente se administrada por via oftálmica, e o uso materno não é esperado que resulte em exposição fetal à substância.

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

Lactação

A ciclosporina administrada por via sistêmica é excretada pelo leite humano, mas não foram realizados estudos sobre a excreção no leite humano após administração tópica. Embora as concentrações sanguíneas



não sejam detectáveis após aplicação tópica, recomenda-se cautela ao administrar RESTASIS® emulsão oftálmica a mulheres que estejam amamentando.

#### **Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia de RESTASIS® emulsão oftálmica não foi estudada em pacientes pediátricos.

#### **Pacientes idosos**

Não foram observadas diferenças na segurança e eficácia deste medicamento entre pacientes mais jovens e idosos.

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

RESTASIS® não deve ser utilizado durante o uso de lentes de contato. Caso o paciente esteja utilizando lentes de contato, este deve ser orientado a retirá-las antes da aplicação de RESTASIS® em um ou ambos os olhos, e recolocá-las depois de no mínimo 15 minutos após a administração do colírio.

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

Quando mais de um colírio estiver sendo utilizado pelo paciente, deve ser respeitado o intervalo de pelo menos cinco minutos entre a administração dos medicamentos.

#### **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**

Como acontece com qualquer tratamento ocular, se ocorrer visão turva transitória no momento da instilação, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de conduzir ou utilizar máquinas.

#### **Efeitos não teratogênicos**

Foram observados efeitos adversos em estudos sobre reprodução em ratos e coelhos apenas com níveis de doses tóxicas para as mães. Nas doses tóxicas (dose de 30 mg/kg/dia em ratos e doses de 100 mg/kg/dia em coelhos) a ciclosporina em solução oral, USP, foi embriotóxica e fetotóxica conforme indicado pelo aumento da mortalidade pré- e pós-natal e redução do peso fetal juntamente com retardo de ossificação. Essas doses são 30.000 e 100.000 vezes maiores, respectivamente, do que a dose humana diária de uma gota (28.5 µL) de RESTASIS® em cada olho (0,001 mg/kg), considerando que toda a dose é absorvida. Não foi observada evidência de toxicidade embriofetal em ratos e coelhos recebendo ciclosporina nas doses orais de até 17 mg/kg/dia ou 30 mg/kg/dia, respectivamente, durante a organogênese. Essas doses em ratos e coelhos são aproximadamente 17.000 e 30.000 vezes maiores, respectivamente, do que a dose diária recomendada para humanos.

#### **Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade**

Foram realizados estudos de carcinogenicidade com a ciclosporina sistêmica em ratos e camundongos machos e fêmeas. Em estudo sobre administração oral (dieta) em camundongos, durante 78 semanas, com doses de 1, 4 e 16 mg/kg/dia, evidência de tendência estatisticamente significativa foi encontrada para linfomas linfocíticos nas fêmeas, e, a incidência de carcinomas hepatocelulares nos machos que



receberam doses intermediárias foi significativamente maior que nos controles. Em estudo em ratos, sobre administração oral (dieta) durante 24 meses, de doses de 0,5; 2; e 8 mg/kg/dia, a incidência de insulinosas foi significativamente superior à dos controles no nível de doses baixas. Os carcinomas hepatocelulares e insulinosas não foram relacionados às doses. As baixas doses em camundongos e ratos foram aproximadamente 1.000 e 500 vezes maiores do que as doses humanas diárias de uma gota (28,5 µL) de RESTASIS® duas vezes ao dia em cada olho em um indivíduo de 60 kg (0,001 mg/kg/dia), considerando que toda a dose é absorvida.

A ciclosporina não apresentou atividade mutagênica / genotóxica no teste de Ames, no teste V79-HGPRT, no teste micronuclear em camundongos e hamster chinês, testes de aberração cromossômica em medula óssea de hamster chinês, determinação letal dominante em camundongos, e teste de reparação do DNA em esperma de camundongos tratados. Um estudo analisando a indução de permutações de cromátides irmãs (*SCE = sister chromatide exchange*) pela ciclosporina utilizando linfócitos humanos *in vitro* indicou um possível efeito (isto é, indução de *SCE*).

Não houve prejuízo na fertilidade em estudos realizados com ratos machos e fêmeas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos com RESTASIS® emulsão oftálmica para avaliar a interação com outros medicamentos.

Medicamentos que afetam o citocromo P-450 3A podem alterar o metabolismo da ciclosporina. Contudo, não são esperadas interações medicamentosas entre o uso de RESTASIS® e medicamentos sistêmicos, uma vez que, após aplicação oftálmica, não foi observada absorção sistêmica detectável de RESTASIS®.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Orientar o paciente a manter os flaconetes na cama plástica.

O prazo de validade do medicamento 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, deve ser utilizado imediatamente.**

RESTASIS® é uma emulsão uniforme branca, opaca a 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

Este medicamento é de uso oftálmico.

O paciente deve ser orientado a ter certeza que o flaconete está intacto antes de usar.

Antes de usar, o flaconete deve ser invertido algumas vezes até obter uma emulsão uniforme, opaca e branca. Para abrir, deve girar totalmente a ponteira; esta não deve ser puxada.

O colírio deve ser aplicado imediatamente após a abertura do flaconete. O flaconete que foi aberto não deve ser reutilizado; este deve ser descartado.

A dose usual para tratamento do olho seco é de 1 gota no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia, com intervalo aproximado de 12 horas entre as aplicações.

Depois de aberto e utilizado, o flaconete deve ser descartado. Não reutilizar.

Os pacientes devem ser orientados a não descontinuar o tratamento prematuramente.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Como acontece com qualquer medicamento, podem ocorrer reações adversas com a aplicação de RESTASIS<sup>®</sup> emulsão oftálmica. As reações adversas oculares relatadas mais comumente com RESTASIS<sup>®</sup>, por ordem de frequência foram:

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

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): cefaleia, irritação nos olhos, sensação de corpo estranho nos olhos, hiperemia ocular/conjuntival, dor nos olhos, pontada nos olhos, secreção nos olhos, fotofobia, prurido ocular, distúrbios visuais (visão borrada), olho seco.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): tontura, ceratite ulcerativa, edema palpebral, eritema palpebral, lacrimejamento aumentado, náuseas, rash cutâneo.

Outras reações adversas foram reportadas após a comercialização de RESTASIS<sup>®</sup> e podem potencialmente ocorrer são: inchaço dos olhos, hipersensibilidade, danos superficiais ao olho (por exemplo em casos em que a ponta do flaconete entra em contato com o olho), prurido e sensação de queimação. Raros casos incluíram também angioedema grave, inchaço da face, inchaço da língua, edema faríngeo e dispneia.

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



## 10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorra overdose sistêmica após administração ocular de RESTASIS®. Devido à baixa concentração sistêmica de ciclosporina após tratamento tópico com RESTASIS®, a probabilidade de ocorrer intoxicação sistêmica por superdosagem tópica em humanos é muito baixa.

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

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0160

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

**Fabricado por:** Allergan Sales, LLC – Waco, Texas – EUA

**Importado, Embalado e Distribuído 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.

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

**SAC: 0800-014-4077**

**Discagem Direta Gratuita**



Papel Reciclável

CCDS 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 <sup>21</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>22</sup>	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
02/06/2023	-	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Atualização do número de telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)	VP VPS	0,5 MG/G EMUL OCU CT CAMA PLAS 30 FLAC PLAS INC X 0,4 ML
29/03/2021	1202332/21-9	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).	VP4 VPS5	0,5 MG/G EMUL OCU CT CAMA PLAS 30 FLAC PLAS INC X 0,4 ML
17/12/2018	1185097/18-3	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Alteração de informações relacionadas aos dizeres legais e quanto ao endereço da matriz (detentor de registro)  Inclusão de informação de segurança na bula destinada ao paciente: Bula Paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP4 VPS4	0,5 MG/G EMUL OCU CT CAMA PLAS 30 FLAC PLAS INC X 0,4 ML
18/11/2016	2504612/16-8	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2016	2290956/16-7	Inclusão de local de embalagem secundária	14/11/2016	Inclusão de local de embalagem secundária  Atualização de logomarca da empresa	VP3 VPS3	0,5 MG/G EMUL OCU CT CAMA PLAS 30 FLAC PLAS INC X 0,4 ML

11/04/2016	1536562/16-0	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	<p>Adequação da bula conforme “Company core Data Sheet” versão 4.0</p> <p><u>Bula Paciente:</u></p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> <p><u>Bula Profissional:</u></p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>10. Superdose</p>	VP2 VPS2	0,5 MG/G EMUL OCU CT CAMA PLAS 30 FLAC PLAS INC X 0,4 ML
05/04/2013	0259842/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	<p>Alterações das informações de segurança efetuadas de acordo com a versão do Core Data Sheet Versão 3.0.</p> <p>Alteração de informações relacionadas aos dizeres legais quanto ao nome do Responsável Técnico e número de inscrição do Conselho Regional de Farmácia.</p>	VP1 e VPS1	0,5 MG/G EMUL OCU CT CAMA PLAS 30 FLAC PLAS INC X 0,4 ML